

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：96119135

※申請日期：96.5.29

※IPC 分類：~~C07D; A61K~~

C07D401/14 (2006.01.01)

C07D405/14 (2006.01.01)

A61K 31/454 (2006.01.01)

461p 25/18 (2006.01.01)

A61p 25/18 (2006.01.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

新穎化合物

NOVEL COMPOUNDS

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

瑞典商阿斯特捷利康公司

ASTRAZENECA AB

代表人：(中文/英文)

凱文 比爾

BILL, KEVIN

住居所或營業所地址：(中文/英文)

瑞典賽得特來SE-15185

SE-151 85 SODERTALJE, SWEDEN

國 籍：(中文/英文)

瑞典 SWEDEN

三、發明人：(共 3 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 程雲興
CHENG, YUN-XING
2. 米羅斯洛 J 湯馬斯裘斯基
TOMASZEWSKI, MIROSLAW J.
3. 莫納茲 波拉許瑞夫
POURASHRAF, MEHRNAZ

國 籍：(中文/英文)

1. 加拿大 CANADA
2. 加拿大 CANADA
3. 加拿大 CANADA / 伊朗 IRAN

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2006年06月09日；60/812,209

2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係有關毒蕈鹼受體之促效劑。本發明亦提供包含該等促效劑之組合物及其用於治療由毒蕈鹼受體所介導之疾病的方法。尤其，本發明有關可用於治療疼痛、疼痛、阿茲海默氏症及/或精神分裂症之化合物。

【先前技術】

神經遞質乙醯膽鹼結合於兩類型膽鹼受體：離子通道型家族之菸鹼受體及代謝型家族之毒蕈鹼受體。毒蕈鹼受體係屬於細胞膜結合G蛋白偶合受體(GPCR)之一大型超家族，在不同物種及受體亞型之間顯示極高度之同源性。此等M1-M5毒蕈鹼受體主要係表現於副交感神經系統內，對於中樞及末梢組織產生刺激及抑制控制，並參與多種生理功能，包括心率、覺醒、認知、感覺處理及運動控制。

毒蕈鹼促效劑(諸如毒蕈鹼及毛果芸香鹼)及拮抗劑(諸如阿托品(atropine)之認知已超過一世紀，但對於受體亞型選擇性化合物之發現幾乎毫無進展，因此難以將專一之功能歸屬於個別受體。參見例如DeLapp, N.等人，"Therapeutic Opportunities for Muscarinic Receptors in the Central Nervous System," J. Med. Chem., 43(23), pp. 4333-4353 (2000)；Hulme, E. C.等人，"Muscarinic Receptors Subtypes," Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol., 30, pp. 633-673 (1990)；Caulfield, M. P.等人，"Muscarinic Receptors-Characterization, Coupling, and Function," Pharmacol. Ther., 58, pp. 319-379 (1993)；Caulfield, M. P.等人，

International Union of Pharmacology. XVII. Classification of Muscarinic Acetylcholine Receptors," *Pharmacol. Rev.*, 50, pp. 279-290 (1998)。

毒蕈鹼家族受體為各式各樣疾病所使用之許多藥劑的目標物，包括用於COPD、氣喘、尿失禁、青光眼、精神分裂症、阿茲海默氏症(AchE抑制劑)及疼痛之主要藥物。

例如，直接作用型毒蕈鹼受體促效劑於劇痛之各種動物模型中顯示抗傷害感受性(Bartolini A., Ghelardini C., Fantetti L., Malcangio M., Malmberg-Aiello P., Giotti A. Role of muscarinic receptors subtypes in central antinociception. *Br. J. Pharmacol.* 105:77-82, 1992.; Capone F., Aloisi A. M., Carli G., Sacerdote P., Pavone F. Oxotremorine-induced modifications of the behavioral and neuroendocrine responses to formalin pain in male rats. *Brain Res.* 830:292-300, 1999.)。

有數項研究檢視毒蕈鹼受體活化於慢性或神經病變疼痛狀態中所扮演之角色。此等研究中，膽鹼能狀態之直接或間接提高顯示在鞘內投藥後改善大鼠神經病變疼痛結紮模型之觸覺性痛覺過敏，且此等效果再次由毒蕈鹼拮抗劑所逆轉(Hwang J.-H., Hwang K.-S., Leem J.-K., Park P.-H., Han S.-M., Lee D.-M. The antiallodynic effects of intrathecal cholinesterase inhibitors in a rat model of neuropathic pain. *Anesthesiology* 90:492-494, 1999; Lee E. J., Sim J. Y., Park J. Y., Hwang J. H., Park P. H., Han S. M. Intrathecal carbachol and clonidine produce a synergistic antiallodynic effect in rats with a nerve ligation injury. *Can J Anaesth*

49:178-84, 2002.)。因此，毒蕈鹼受體之直接或間接活化顯然同時引發快速止痛活性且改善神經病變疼痛。毒蕈鹼促效劑及ACHE-Is因為在投予人類時易誘發許多副作用而無法於臨床廣泛使用。該等不期望之副作用特別包括唾液分泌及出汗過度、腸胃活動增高及心跳過慢。此等副作用伴隨有遍存全身之毒蕈鹼家族受體表現。

【發明內容】

目前，已自各種不同物種克隆且定序出五種在體內具有差異性分布之毒蕈鹼受體亞型(M1-M5)。

因此，期望提供可選擇性調節(例如)毒蕈鹼受體控制性中樞神經功能，而不會同時活化毒蕈鹼受體控制性心臟、腸胃或腺體功能之分子。

亦需要用以治療毒蕈鹼受體-介導型疾病之方法。

亦需要對亞型M1至M5具有選擇性之毒蕈鹼受體的調節劑。

術語" C_{m-n} "或" C_{m-n} 基團"係表示具有m至n個碳原子之任一基團。

術語"烷基"係表示包含1至約12個碳原子之飽和單價直鏈或分支鏈烴基。烷基之說明實例包括但不限於 C_{1-6} 烷基，諸如甲基、乙基、丙基、異丙基、2-甲基-1-丙基、2-甲基-2-丙基、2-甲基-1-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-3-丁基、2,2-二甲基-1-丙基、2-甲基-1-戊基、3-甲基-1-戊基、4-甲基-1-戊基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、2,2-二甲基-1-丁基、3,3-二甲基-1-丁基、2-乙

基-1-丁基、丁基、異丁基、第三丁基、戊基、異戊基、新戊基及己基，及較長鏈之烷基，諸如庚基及辛基。烷基可未經取代或經一或兩個適當之取代基所取代。

術語"烯基"係表示具有至少一個碳-碳雙鍵且包含至少2個至約12個碳原子之單價直鏈或分支鏈烴基。烯基之雙鍵可非兩軛或與另一不飽和基團共軛。適當之烯基係包括但不限於C₂₋₆烯基，諸如乙烯基、烯丙基、丁烯基、戊烯基、己烯基、丁二烯基、戊二烯基、己二烯基、2-乙基己烯基、2-丙基-2-丁烯基、4-(2-甲基-3-丁烯)-戊烯基。烯基可未經取代或經一或兩個適當之取代基所取代。

術語"環烷基"係表示包含至少3個至約12個碳原子之飽和單價含環之烴基。環烷基之實例包括但不限於C₃₋₇環烷基，諸如環丙基、環丁基、環戊基、環己基及環庚基及飽和環狀及雙環性萜烯。環烷基可未經取代或經一或兩個適當之取代基所取代。較佳，環烷基為單環性環或雙環性環。

術語"環烯基"係表示具有至少一個碳-碳雙鍵且包含至少3個至約12個碳原子之單價含環之烴基。

術語"芳基"係表示具有一或多個具芳族特性(例如 $4n + 2$ 個未定域電子)且包含5至約14個碳原子之多不飽和碳環的單價烴基。

術語"雜環"係表示具有一或多個獨立選自N、O、P及S之多價雜原子為環結構之一部分且環(等)中包括至少3個且最多約20個碳之含環結構或分子。雜環可為飽和或不飽

和，含有一或多個雙鍵且雜環可含有一個以上之環。當雜環含有一個以上之環時，該等環可稠合或非稠合。稠合環通常表示至少兩個環共同其間之兩個原子。雜環可具有芳族特性或可不具有芳族特性。

術語"雜芳族"係表示具有一或多個獨立選自N、O、P及S之多價雜原子為環結構之一部分且環(等)中包括至少3個且最多約20個碳之含環結構或分子，其中該含環結構或分子係具有芳族特性(例如 $4n + 2$ 個未定域電子)。

術語"雜環性基團"、"雜環性部分"、"雜環性"或"雜環"係表示藉由自雜環移除一或多個氫而衍生之基團。

術語"雜環基"係表示自雜環移除一個氫所衍生之單價基團。

術語"伸雜環基"係表示自雜環移除兩個氫所衍生之二價基團，其係用以鍵合兩個結構。

術語"雜芳基"係表示具有芳族特性之雜環基。

術語"雜環烷基"係表示包含碳及氫原子及至少一個選自氮、氧及硫之雜原子(較佳1至3個雜原子)且不具有不飽和之單環性或多環性環。雜環烷基之實例係包括吡咯啉基、N-吡咯啉基、六氫吡啶基、N-六氫吡啶基、哌啶基、N-哌啶基、嗎啉基、N-嗎啉基、硫代嗎啉基、N-硫代嗎啉基及哌喃基。雜環烷基可未經取代或經一或兩個適當之取代基所取代。較佳，該雜環烷基為單環性或雙環性環，更佳為單環性環，其中該環係包含3至6個碳原子及1至3個雜原子，本發明稱為 C_{3-6} 雜環烷基。

術語"伸雜芳基"係表示具有芳族特性之伸雜環基。

術語"伸雜環烷基"係表示不具有芳族特性之伸雜環基。

術語"六員"係表示具有含六個環原子之環的基團。

術語"五員"係表示具有含五個環原子之環的基團。

五員環雜芳基為含有具五個環原子之環的雜芳基，其中1、2或3個環原子係獨立選自N、O及S。

例示之五員環雜芳基有噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、吡唑基、異噻唑基、異噁唑基、1,2,3-三唑基、四唑基、1,2,3-噻二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-三唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-三唑基、1,3,4-噻二唑基及1,3,4-噁二唑基。

六員環雜芳基為含有具六個環原子之環的雜芳基，其中1、2或3個環原子係獨立選自N、O及S。

例示之六員環雜芳基有吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、三吡嗪基及嗒吡基。

雜環係包括例如單環性雜環，諸如：氮丙啶、環氧乙烷、硫雜環丙烷、吡丁啶、環氧丙烷、硫雜環丁烷、吡咯啶、吡咯啉、咪唑啶、吡唑啶、吡唑啉、二氧戊環、環丁砜、2,3-二氫呋喃、2,5-二氫呋喃、四氫呋喃、噻吩烷、六氫吡啶、1,2,3,6-四氫-吡啶、哌啶、嗎啉、硫代嗎啉、哌喃、噻喃、2,3-二氫哌喃、四氫哌喃、1,4-二氫吡啶、1,4-二噁烷、1,3-二噁烷、二噁烷、高六氫吡啶、2,3,4,7-四氫-1H-氮呋高哌啶、1,3-二氧雜環庚烷、4,7-二氫-1,3-二氧呋及環氧己烷。

此外，雜環係包括芳族雜環，例如吡啶、吡嗪、嘧啶、噻吩、呋喃、咪唑、噻唑、噁唑、吡唑、異噻唑、異噁唑、1,2,3-三唑、四唑、1,2,3-噻二唑、1,2,3-噁二唑、1,2,4-三唑、1,2,4-噻二唑、1,2,4-噁二唑、1,3,4-三唑、1,3,4-噻二唑及1,3,4-噁二唑。

另外，雜環涵蓋多環性雜環，例如吲哚、吲哚啉、異吲哚啉、喹啉、四氫喹啉、異喹啉、四氫異喹啉、1,4-苯并二噁烷、香豆素、二氫香豆素、苯并呋喃、2,3-二氫苯并呋喃、異苯并呋喃、色烯、色滿、異色滿、咕嗶、氧硫雜蒽、噻蒽、吲哚啉、異吲哚啉、吲唑、噁吟、酞嗪、茶啖、喹噁啉、喹唑啉、噌啉、喋啖、菲啖、茶嵌間二氮苯基、啡啉、吩嗪、吩噻嗪、吩噁嗪、1,2-苯并異噁唑、苯并噻吩、苯并噁唑、苯并噻唑、苯并咪唑、苯并三唑、硫代黃噁吟、呋唑、呋啉、吡啖、吡咯里西啖(pyrolizidine)及喹諾里西啖(quinolizidine)。

除了前述多環性雜環外，雜環亦包括其中介於二或更多個環之間的環稠合包括多於一個由兩環共用之鍵結及多於兩個由兩環所共用之原子的多環性雜環。該等橋連雜環之實例係包括吡啖、二氮雜雙環[2.2.1]庚烷及7-氧雜雙環[2.2.1]庚烷。

雜環基係包括例如單環性雜環基，諸如：氮丙啖基、環氧乙烷基、硬雜環丙烷基、吡啖基、環氧丙烷基、硫雜環丁烷基、吡咯啖基、吡咯啉基、咪唑啖基、吡唑啖基、吡唑啉基、二氧戊環基、環丁砜基、2,3-二氫呋喃基、

2,5-二氫呋喃基、四氫呋喃基、噻吩烷基、六氫吡啶基、1,2,3,6-四氫-吡啶基、哌啶基、嗎啉基、硫代嗎啉基、哌喃基、噻喃基、2,3-二氫哌喃基、四氫哌喃基、1,4-二氫吡啶基、1,4-二噁烷基、1,3-二噁烷基、二噁烷基、高六氫吡啶基、2,3,4,7-四氫-1*H*-氮呋基、高哌啶基、1,3-二氧雜環庚烷基、4,7-二氫-1,3-二氧呋基及環氧己烷基。

此外，雜環基亦包括芳族雜環基或雜芳基，例如吡啶基、吡啶基、嘧啶基、嗒啶基、噻吩基、呋喃基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、吡唑基、異噻唑基、異噁唑基、1,2,3-三唑基、四唑基、1,2,3-噻二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-三唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-三唑基、1,3,4-噻二唑基及1,3,4噁二唑基。

另外，雜環基涵蓋多環性雜環基(包括芳族或非芳族兩者)，例如吲哚基、吲哚啉基、異吲哚啉基、喹啉基、四氫喹啉基、異喹啉基、四氫異喹啉基、1,4-苯并二噁烷基、香豆素基、二氫香豆素基、苯并呋喃基、2,3-二氫苯并呋喃基、異苯并呋喃基、色烯基、色滿基、異色滿基、咕嗶基、氧硫雜蒽基、噻蒽基、吲哚啶基、異吲哚啶基、吲唑基、嘌呤基、酞啶基、蔡啶基、喹噁啉基、喹啉基、噌啉基、喋啶基、菲啶基、蔡嵌間二氮苯基基、啡啉基、吩啶基、吩噻啶基、吩噁啶基、1,2-苯并異噁唑基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、苯并三唑基、硫代黃嘌呤基、呋唑基、呋啉基、吡啶基、吡咯里西啶基(pyrolizidinyl)及喹諾里西啶基(quinolizidinyl)。

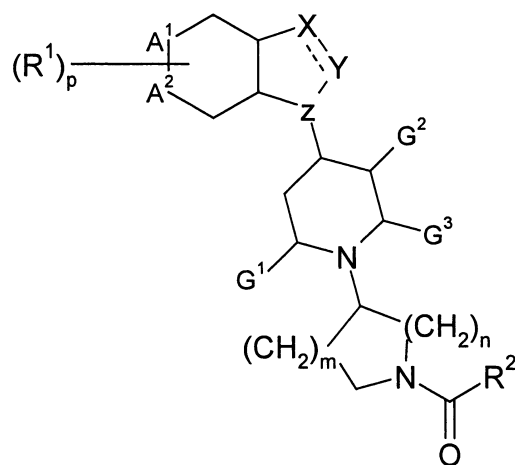
除了前述多環性雜環基外，雜環基亦包括其中介於二或更多個環之間的環稠合包括多於一個由兩環共用之鍵結及多於兩個由兩環所共用之原子的多環性雜環基。該等橋連雜環之實例係包括吡啶基、二氮雜雙環[2.2.1]庚基及7-氧雜雙環[2.2.1]庚基。

術語"烷氧基"係表示通式-O-R之基團，其中R係選自烴基。例示之烷氧基係包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、第三丁氧基、異丁氧基、環丙基甲氧基、烯丙基氧基及炔丙基氧基。

鹵素係包括氟、氯、溴及碘。

"RT"或"rt"係表示室溫。

於一態樣中，本發明之一具體實施態樣係提供一種式I之化合物、其醫藥上可接受之鹽、非鏡像異構物、鏡像異構物或其混合物：



I

其中

A¹及A²係獨立選自-CH₂-、-CH(R)-、-N(R)-及-O-；

G^1 、 G^2 及 G^3 係獨立選自氫、鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羥基- C_{1-6} 烷基、 $-CH_2-OR$ 、經鹵化 C_{1-6} 烷基、 $-CONR^2$ ；或 G^1 、 G^2 及 G^3 中任兩者鍵合形成 C_{1-4} 伸烷基橋且 G^1 、 G^2 及 G^3 中之另一者係如前文所定義；

R^1 係獨立選自氫、鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 $-CN$ 、 $-C(=O)-OR$ 、 $-C(=O)-NR_2$ 、羥基及 C_{1-6} 烷氧基；

R^2 係選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、二- C_{1-6} 烷基胺基、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳基氧基、 C_{2-9} 雜芳基、 C_{2-9} 雜芳基氧基、 C_{3-5} 雜環烷基氧基、 C_{3-5} 雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{2-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{2-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-5} 雜環烷基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-5} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基氧基及 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷氧基，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷基-羰基、 C_{1-6} 烷基胺基羰基、 C_{6-10} 芳基、 C_{2-9} 雜芳基、 C_{3-5} 雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{2-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-5} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基及 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基係視情況經一或多個選自以下之基團所取代： $-CN$ 、 $-SR$ 、 $-OR$ 、 $-O(CH_2)_p-OR$ 、 R 、 $-C(=O)-R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SO_2NR_2$ 、鹵素、 $-NO_2$ 、 $-NR_2$ 、 $-(CH_2)_pNR_2$ 及 $-C(=O)-NR_2$ ；

p 為1、2、3或4； m 為0、1或2； n 為1或2；

X 、 Y 及 Z 係獨立選自 $C(=O)$ 、 NH 、 $N-R$ 、 N 、 C 、 CH_2 及 CH ，其中 X 、 Y 及 Z 中至少一者係選自 NH 、 $N-R$ 及 N ；其中 X 、 Y 及 Z 中至多一者為 $C(=O)$ ；且其中 Z 不為 $C(=O)$ ；且

每一R各獨立地為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或經鹵化 C_{1-6} 烷基。

另一具體實施態樣中， A^1 及 A^2 係獨立選自 $-CH_2-$ 及 $-N(R)-$ ，其中每一R各獨立地為氫或 C_{1-6} 烷基。

另一具體實施態樣中， A^1 及 A^2 中之一者為 $-CH_2-$ ；且 A^1 及 A^2 中之另一者為 $-N(R)-$ 。

再一具體實施態樣中， A^1 及 A^2 為 $-CH_2-$ 。

另一具體實施態樣中， G^1 、 G^2 及 G^3 係獨立選自氫、鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羥基- C_{1-6} 烷基、 $-CH_2-OR$ 、經鹵化 C_{1-6} 烷基、 $-CONR^2$ ；其中每一R各獨立地為氫或 C_{1-6} 烷基。

尤其， G^1 、 G^2 及 G^3 係獨立選自氫、氟、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羥基-甲基、 $-CH_2-OR$ 、三氟甲基、 $-C(=O)NR_2$ ；其中每一R各獨立地為氫或 C_{1-3} 烷基。

再一具體實施態樣中， G^1 、 G^2 及 G^3 中任兩者鍵合形成 C_{1-4} 伸烷基橋且 G^1 、 G^2 及 G^3 中之另一者係選自氫、鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羥基- C_{1-6} 烷基、 $-CH_2-OR$ 、經鹵化 C_{1-6} 烷基、 $-C(=O)NR_2$ ；其中每一R各獨立地為氫或 C_{1-6} 烷基。

尤其， G^1 及 G^3 鍵合形成 C_{2-4} 伸烷基橋；且 G^2 係選自氫、氟、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羥基-甲基、 $-CH_2-OR$ 、三氟甲基、 $-C(=O)NR_2$ ；其中每一R各獨立地為氫或 C_{1-3} 烷基。

另一具體實施態樣中， G^1 及 G^2 鍵合形成 C_{1-3} 伸烷基橋；且 G^3 係選自氫、氟、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羥基-甲基、

-CH₂-OR、三氟甲基、-C(=O)NR₂；其中每一R各獨立地為氫或C₁₋₃烷基。

另一特定具體實施態樣中，R²係選自氫、C₁₋₆烷基、C₃₋₆環烷基、C₃₋₆環烷氧基、C₃₋₆環烷基-C₁₋₃烷氧基、C₂₋₅雜環烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基胺基、二-C₁₋₆烷基胺基及苄氧基，其中該C₁₋₆烷基、C₃₋₆環烷基、C₃₋₆環烷氧基、C₃₋₆環烷基-C₁₋₃烷氧基、C₂₋₅雜環烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基胺基、二-C₁₋₆烷基胺基及苄氧基係視情況經一或多個選自以下之基團所取代：胺基、鹵素、羥基、C₁₋₆烷氧基及-CN。再另一具體實施態樣中，R²係選自氫、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷基胺基、二-C₁₋₄烷基胺基、C₃₋₆環烷基、吡咯啉基、六氫吡啶基、吡丁啉基及苄氧基。

另外一具體實施態樣中，R²係選自甲基、乙基、正丙基、異丙基、2-甲基-1-丙基、苄基、苯基、苯硫基、甲氧基、乙氧基、苄氧基、第三丁氧基、環戊基、環己基、吡咯啉基、六氫吡啶基、甲基胺基及乙基胺基。

另一具體實施態樣中，R¹係選自氫、鹵素、甲基、乙基、-CN、-C(=O)-NH₂、-CO₂CH₃、-CO₂H、羥基及甲氧基。

再一具體實施態樣中，R¹為氫。

另一具體實施態樣中，p為1。

另一具體實施態樣中，m，n為1。

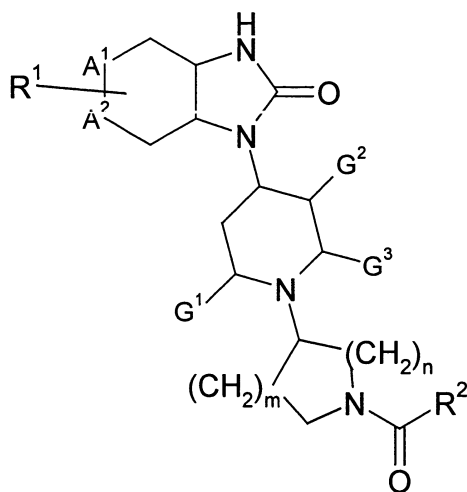
再一具體實施態樣中，m為1且n為2。

另一具體實施態樣中，Z係選自N、C及CH。

再一具體實施態樣中，Y係選自N及C(=O)。

再另一具體實施態樣中，X係選自NH及N-R，其中R為氫或C₁₋₃烷基。

另一具體實施態樣中，本發明提供一種式II之化合物、其醫藥上可接受之鹽、非鏡像異構物、鏡像異構物或其混合物：



II

其中

A¹及A²係獨立選自-CH₂-、-CH(R)-、-N(R)-及-O-；

G¹、G²及G³係獨立選自氫、鹵素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、羥基-C₁₋₆烷基、-CH₂-OR、經鹵化C₁₋₆烷基、-C(=O)NR₂；或G¹、G²及G³中任兩者鍵合形成C₁₋₄伸烷基橋且G¹、G²及G³中之另一者係如前文所定義；

R¹係獨立選自氫、鹵素、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、-CN、-C(=O)-OR、-C(=O)-NR₂、羥基及C₁₋₆烷氧基；

R²係選自氫、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷

基胺基、二- C_{1-6} 烷基胺基、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳基氧基、 C_{2-9} 雜芳基、 C_{2-9} 雜芳基氧基、 C_{3-5} 雜環烷基氧基、 C_{3-5} 雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{2-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{2-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-5} 雜環烷基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-5} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基氧基及 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷氧基，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷基-羰基、 C_{1-6} 烷基胺基羰基、 C_{6-10} 芳基、 C_{2-9} 雜芳基、 C_{3-5} 雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{2-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-5} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基及 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基係視情況經一或多個選自以下之基團所取代： $-\text{CN}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p-\text{OR}$ 、 R 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_2$ 、鹵素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_p\text{NR}_2$ 及 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}_2$ ；

m 為0、1或2； n 為1，2；且

每一 R 各獨立地為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或經鹵化 C_{1-6} 烷基。

另一具體實施態樣中， A^1 及 A^2 係獨立選自 $-\text{CH}_2-$ 及 $-\text{N}(\text{R})-$ ，其中每一 R 各獨立地為氫或 C_{1-6} 烷基。

另一具體實施態樣中， A^1 及 A^2 中之一者為 $-\text{CH}_2-$ ；且 A^1 及 A^2 中之另一者為 $-\text{N}(\text{R})-$ 。

再一具體實施態樣中， A^1 及 A^2 為 $-\text{CH}_2-$ 。

另一具體實施態樣中， G^1 、 G^2 及 G^3 係獨立選自氫、鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羥基- C_{1-6} 烷基、 $-\text{CH}_2-\text{OR}$ 、經鹵化 C_{1-6} 烷基、 $-\text{CONR}^2$ ；其中每一 R 各獨立地為氫或 C_{1-6} 烷

基。

尤其， G^1 、 G^2 及 G^3 係獨立選自氫、氟、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羥基-甲基、 $-CH_2-OR$ 、三氟甲基、 $-C(=O)NR_2$ ；其中每一R各獨立地為氫或 C_{1-3} 烷基。

再一具體實施態樣中， G^1 、 G^2 及 G^3 中任兩者鍵合形成 C_{1-4} 伸烷基橋且 G^1 、 G^2 及 G^3 中之另一者係選自氫、鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羥基- C_{1-6} 烷基、 $-CH_2-OR$ 、經鹵化 C_{1-6} 烷基、 $-C(=O)NR_2$ ；其中每一R各獨立地為氫或 C_{1-6} 烷基。

尤其， G^1 及 G^3 鍵合形成 C_{2-4} 伸烷基橋；且 G^2 係選自氫、氟、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羥基-甲基、 $-CH_2-OR$ 、三氟甲基、 $-CONR^2$ ；其中每一R各獨立地為氫或 C_{1-3} 烷基。

另一具體實施態樣中， G^1 及 G^2 鍵合形成 C_{1-3} 伸烷基橋；且 G^3 係選自氫、氟、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羥基-甲基、 $-CH_2-OR$ 、三氟甲基、 $-C(=O)NR_2$ ；其中每一R各獨立地為氫或 C_{1-3} 烷基。

另一特定具體實施態樣中，式II之 R^2 係選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷氧基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{2-5} 雜環烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、二- C_{1-6} 烷基胺基及苄氧基，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷氧基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{2-5} 雜環烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、二- C_{1-6} 烷基胺基及苄氧基係視情況經一或多個選自以下之基團所取代：胺基、鹵素、羥基、 C_{1-6} 烷氧基及-CN。

再另一具體實施態樣中，式II之 R^2 係選自氫、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基胺基、二- C_{1-4} 烷基胺基、 C_{3-6} 環烷基、吡咯啉基、六氫吡啶基、吡丁啉基及苄氧基。

另外一具體實施態樣中，式II之 R^2 係選自甲基、乙基、正丙基、異丙基、2-甲基-1-丙基、苄基、苯基、苯硫基、甲氧基、乙氧基、苄氧基、第三丁氧基、環戊基、環己基、吡咯啉基、六氫吡啶基、甲基胺基及乙基胺基。

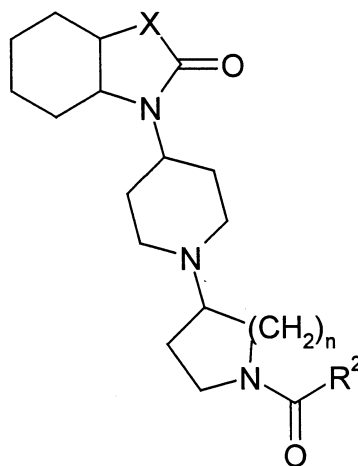
另一具體實施態樣中，式II之 R^1 係選自氫、鹵素、甲基、乙基、 $-CN$ 、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-CO_2CH_3$ 、 $-CO_2H$ 、羥基及甲氧基。

再另一具體實施態樣中， R^1 為氫。

另一具體實施態樣中， m ， n 為1。

再一具體實施態樣中， m 為1且 n 為2。

另一具體實施態樣中，本發明提供一種式IA之化合物、其醫藥上可接受之鹽、非鏡像異構物、鏡像異構物或其混合物：



IA

其中

R^2 係選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、二- C_{1-6} 烷基胺基、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳基氧基、 C_{2-9} 雜芳基、 C_{2-9} 雜芳基氧基、 C_{3-5} 雜環烷基氧基、 C_{3-5} 雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{2-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{2-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-5} 雜環烷基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-5} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基氧基及 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷氧基，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷基-羰基、 C_{1-6} 烷基胺基羰基、 C_{6-10} 芳基、 C_{2-9} 雜芳基、 C_{3-5} 雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{2-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-5} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基及 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基係視情況經一或多個選自以下之基團所取代：苯基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{2-5} 雜環烷基、 C_{2-5} 雜芳基、-CN、-SR、-OR、-O(CH₂)_p-OR、R、-C(=O)-R、-CO₂R、-SO₂R、-SO₂NR₂、鹵素、-NO₂、-NR₂、-(CH₂)_pNR₂及-C(=O)-NR₂；

p為1、2、3或4；n為1，2；

X係獨立選自NH、N-R、CH₂ CHR及CRR'；且

每一R、R'係獨立地為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或經鹵化 C_{1-6} 烷基。

特定具體實施態樣中，式IA之 R^2 係選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基氧基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{2-5} 雜環烷基、 C_{2-5} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基、苯基、苄基、 C_{2-9} 雜芳基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、二- C_{1-6} 烷基胺基及苄氧

基，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷氧基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{2-5} 雜環烷基、 C_{2-5} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基、苯基、苄基、 C_{2-9} 雜芳基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、二- C_{1-6} 烷基胺基及苄氧基係視情況經一或多個選自以下之基團所取代：胺基、鹵素、苯基、嗎啉基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{1-6} 烷基、羥基、 C_{1-6} 烷氧基及-CN。

另一特定具體實施態樣中，式IA之 R^2 係選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基胺基、二- C_{1-4} 烷基胺基、 C_{3-6} 環烷基、吡咯啉基、噻吩基、呋喃基、喹啉基、二氫苯并呋喃基、吡咯基、2-側氧基吡咯啉基- C_{1-3} 烷基、苯基、苄基、六氫吡啶基、吡丁啉基及苄氧基，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基胺基、二- C_{1-4} 烷基胺基、 C_{3-6} 環烷基、吡咯啉基、呋喃基、喹啉基、二氫苯并呋喃基、吡咯基、2-側氧基吡咯啉基- C_{1-3} 烷基、苯基、苄基、六氫吡啶基、吡丁啉基及苄氧基係視情況經一或多個選自以下之基團所取代：胺基、鹵素、苯基、嗎啉基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{1-6} 烷基、羥基、 C_{1-6} 烷氧基及-CN。

再一具體實施態樣中，式IA之 R^2 係選自甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、4-庚基、2-甲基-1-丙基、苄基、苯基、噻吩基、呋喃基、喹啉基、二氫苯并呋喃基、吡咯基、2-側氧基吡咯啉基-乙基、甲氧基、乙氧基、異丙氧基、丙氧基、苄氧基、第三丁氧基、異丙烯氧基、異丁氧基、 C_{3-6} 環烷氧基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、吡咯啉基、六氫吡啶基、吡丁啉

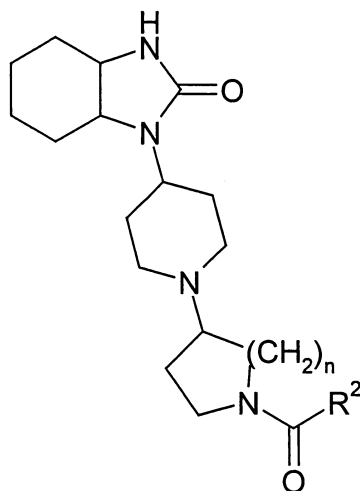
基、甲基胺基及乙基胺基，其係視情況經一或多個選自以下之基團所取代：胺基、鹵素、苯基、嗎啉基、 CF_3 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-6}$ 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{1-6} 烷基、羥基、 C_{1-6} 烷氧基及 $-\text{CN}$ 。

再一具體實施態樣中，式IA之 n 為1。

另一具體實施態樣中，式IA之 n 為2。

另一具體實施態樣中，式IA之 X 係選自 NH 及 N-R ，其中 R 為氫、 C_{2-3} 烯基或 C_{1-3} 烷基。

再另一具體實施態樣中，本發明提供式IIA之化合物、其醫藥上可接受之鹽、非鏡像異構物、鏡像異構物或其混合物：



IIA

其中

R^2 係選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、二- C_{1-6} 烷基胺基、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳基氧基、 C_{2-9} 雜芳基、 C_{2-9} 雜芳基氧基、 C_{3-5} 雜環烷基氧基、 C_{3-5} 雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{2-9} 雜芳

基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{2-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-5} 雜環烷基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-5} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基氧基及 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷氧基，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷基-羰基、 C_{1-6} 烷基胺基羰基、 C_{6-10} 芳基、 C_{2-9} 雜芳基、 C_{3-5} 雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{2-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-5} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基及 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基係視情況經一或多個選自以下之基團所取代：苯基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{2-5} 雜環烷基、 C_{2-5} 雜芳基、-CN、-SR、-OR、-O(CH₂)_p-OR、R、-C(=O)-R、-CO₂R、-SO₂R、-SO₂NR₂、鹵素、-NO₂、-NR₂、-(CH₂)_pNR₂及-C(=O)-NR₂；

p為1、2、3或4；n為1，2；

且

每一R係獨立地為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或經鹵化 C_{1-6} 烷基。

特定具體實施態樣中，式IIA之R²係選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷氧基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{2-5} 雜環烷基、 C_{2-5} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基、苯基、苄基、 C_{2-9} 雜芳基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、二- C_{1-6} 烷基胺基及苄氧基，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷氧基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{2-5} 雜環烷基、 C_{2-5} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基、苯基、苄基、 C_{2-9} 雜芳基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、二- C_{1-6} 烷基胺基及苄氧基係視情況經一或多個選自以下之基團所取代：胺基、鹵素、苯基、嗎啉基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{1-6}

烷基、羥基、 C_{1-6} 烷氧基及-CN。

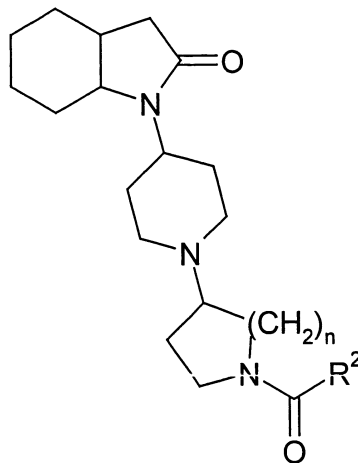
特定具體實施態樣中，式IIA之 R^2 係選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基胺基、二- C_{1-4} 烷基胺基、 C_{3-6} 環烷基、吡咯啉基、噻吩基、呋喃基、喹啉基、二氫苯并呋喃基、吡咯基、2-側氧基吡咯啉基- C_{1-3} 烷基、苯基、苄基、六氫吡啶基、吡丁啉基及苄氧基，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基胺基、二- C_{1-4} 烷基胺基、 C_{3-6} 環烷基、吡咯啉基、呋喃基、喹啉基、二氫苯并呋喃基、吡咯基、2-側氧基吡咯啉基- C_{1-3} 烷基、苯基、苄基、六氫吡啶基、吡丁啉基及苄氧基係視情況經一或多個選自以下之基團所取代：胺基、鹵素、苯基、嗎啉基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{1-6} 烷基、羥基、 C_{1-6} 烷氧基及-CN。

特定具體實施態樣中，式IIA之 R^2 係選自甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、4-庚基、2-甲基-1-丙基、苄基、苯基、噻吩基、呋喃基、喹啉基、二氫苯并呋喃基、吡咯基、2-側氧基吡咯啉基-乙基、甲氧基、乙氧基、異丙氧基、丙氧基、苄氧基、第三丁氧基、異丙烯氧基、異丁氧基、 C_{3-6} 環烷氧基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、吡咯啉基、六氫吡啶基、吡丁啉基、甲基胺基及乙基胺基，其係視情況經一或多個選自以下之基團所取代：胺基、鹵素、苯基、嗎啉基、 CF_3 、 $-C(=O)C_{1-6}$ 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{1-6} 烷基、羥基、 C_{1-6} 烷氧基及-CN。

另一特定具體實施態樣中，式IIA之 n 為1。

另一特定具體實施態樣中，式IIA之n為2。

再一具體實施態樣中，本發明提供一種式X之化合物、其醫藥上可接受之鹽、非鏡像異構物、鏡像異構物或其混合物：



X

其中

R^2 係選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、二- C_{1-6} 烷基胺基、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳基氧基、 C_{2-9} 雜芳基、 C_{2-9} 雜芳基氧基、 C_{3-5} 雜環烷基氧基、 C_{3-5} 雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{2-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{2-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-5} 雜環烷基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-5} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基氧基及 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷氧基，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷基-羰基、 C_{1-6} 烷基胺基羰基、 C_{6-10} 芳基、 C_{2-9} 雜芳基、 C_{3-5} 雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{2-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-5} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基及 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基係視情況經一或多個選自以下

之基團所取代：苯基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{2-5} 雜環烷基、 C_{2-5} 雜芳基、 $-CN$ 、 $-SR$ 、 $-OR$ 、 $-O(CH_2)_p-OR$ 、 R 、 $-C(=O)-R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SO_2NR_2$ 、鹵素、 $-NO_2$ 、 $-NR_2$ 、 $-(CH_2)_pNR_2$ 及 $-C(=O)-NR_2$ ；

p 為1、2、3或4； n 為1，2；

且

每一 R 係獨立地為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或經鹵化 C_{1-6} 烷基。

另一特定具體實施態樣中，式 X 之 R^2 係選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷氧基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{2-5} 雜環烷基、 C_{2-5} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基、苯基、苄基、 C_{2-9} 雜芳基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、二- C_{1-6} 烷基胺基及苄氧基，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷氧基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{2-5} 雜環烷基、 C_{2-5} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基、苯基、苄基、 C_{2-9} 雜芳基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、二- C_{1-6} 烷基胺基及苄氧基係視情況經一或多個選自以下之基團所取代：胺基、鹵素、苯基、嗎啉基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{1-6} 烷基、羥基、 C_{1-6} 烷氧基及 $-CN$ 。

另一特定具體實施態樣中，式 X 之 R^2 係選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基胺基、二- C_{1-4} 烷基胺基、 C_{3-6} 環烷基、吡咯啉基、噻吩基、呋喃基、喹啉基、二氫苯并呋喃基、吡咯基、2-側氧基吡咯啉基- C_{1-3} 烷基、苯基、苄基、六氫吡啶基、吡丁啉基及苄氧基，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基胺基、二- C_{1-4} 烷基胺基、 C_{3-6} 環烷

基、吡咯啉基、呋喃基、喹啉基、二氫苯并呋喃基、吡咯基、2-側氧基吡咯啉基- C_{1-3} 烷基、苯基、苄基、六氫吡啶基、吡丁啉基及苄氧基係視情況經一或多個選自以下之基團所取代：胺基、鹵素、苯基、嗎啉基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{1-6} 烷基、羥基、 C_{1-6} 烷氧基及-CN。

另一特定具體實施態樣中，式X之 R^2 係選自甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、4-庚基、2-甲基-1-丙基、苄基、苯基、噻吩基、呋喃基、喹啉基、二氫苯并呋喃基、吡咯基、2-側氧基吡咯啉基-乙基、甲氧基、乙氧基、異丙氧基、丙氧基、苄氧基、第三丁氧基、異丙烯氧基、異丁氧基、 C_{3-6} 環烷氧基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、吡咯啉基、六氫吡啶基、吡丁啉基、甲基胺基及乙基胺基，其係視情況經一或多個選自以下之基團所取代：胺基、鹵素、苯基、嗎啉基、 CF_3 、 $-C(=O)C_{1-6}$ 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{1-6} 烷基、羥基、 C_{1-6} 烷氧基及-CN。

另一具體實施態樣中，式X之n為1。

另一具體實施態樣中，式X之n為2。

應瞭解當本發明化合物含有一或多個對掌性中心時，本發明化合物可存在為且單離成鏡像異構或非鏡像異構形式或為外消旋混合物形式。本發明包括式I或II化合物之任何可能的鏡像異構物、非鏡像異構物、外消旋物或其混合物。本發明化合物之旋光性形式可例如藉由外消旋物之對掌性層析分離、自旋光性起始物質合成或藉由基於下文所

述方法之不對稱合成而製備。

亦已知本發明特定化合物可存在為幾何異構物，例如烯之E及Z異構物。本發明係包括式I或II化合物之任何幾何異構物。另外應瞭解本發明涵蓋式I或II化合物之互變異構物。

亦應瞭解特定之本發明化合物可存在為溶劑合形式(例如水合)及未溶劑合形式。另外應瞭解本發明涵蓋式I或II化合物之所有該等溶劑合形式。

本發明範圍內亦有式I或II化合物之鹽。通常，本發明化合物之醫藥上可接受的鹽可使用技術界熟知之標準方法製得，例如藉由具充分鹼性之化合物(例如烷基胺)與適當之酸(例如，HCl或乙酸)反應，產生生理上可接受之陰離子。亦可藉著於水性介質中以一當量之鹼金屬或鹼土金屬氫氧化物或醇鹽(諸如乙醇鹽或甲醇鹽)或適當之鹼性有機胺(諸如膽鹼或葡甲胺)處理具有適當之酸性質子的本發明化合物(諸如羧酸或酚)，之後進行習用純化技術，而製得對應之鹼金屬(諸如鈉、鉀或鋰)或鹼土金屬(諸如鈣)鹽。

於一具體實施態樣中，前述式I或II化合物可轉化成其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，尤其是酸加成鹽，諸如鹽酸鹽、氫溴酸鹽、磷酸鹽、乙酸鹽、反丁烯二酸鹽、順丁烯二酸鹽、酒石酸鹽、檸檬酸鹽、甲磺酸鹽或對-甲苯磺酸鹽。

吾人已發現本發明化合物且有作為藥劑之活性，尤其是作為M1受體之促效劑。尤其，本發明化合物展現作為M1

受體之促效劑的選擇性活性且可用於治療，尤其是用以舒緩各種各種疼痛狀況，諸如慢性疼痛、神經病變疼痛、急性疼痛、癌症疼痛、由類風濕性關節炎所致之疼痛、偏頭痛、內臟疼痛等。此列示不應視為完整表列。另外，本發明化合物可使用於其中存在或涉及M1受體之功能障礙的其他疾病狀態。此外，本發明化合物可用於治療癌症、多發性硬化、帕金森氏症、亨丁頓氏舞蹈症、精神分裂症、阿茲海默氏症、焦慮障礙、憂鬱、肥胖、腸胃障礙及心血管病症。

特定具體實施態樣中，該等化合物可用於治療精神分裂症或阿茲海默氏症。

另一具體實施態樣中，該等化合物可用於治療疼痛。

另一特定具體實施態樣中，該等化合物可用於治療神經病變疼痛。

本發明化合物可用於作為免疫調節劑，尤其是使用於自體免疫疾病(諸如關節炎)、使用於植皮、器官移植及類似之外科需求、用於膠原疾病、各種過敏、作為抗腫瘤劑及抗病毒劑。

本發明化合物可使用於在該例中存在或涉及M1受體之退化或功能障礙的疾病狀態。此可包括在診斷技術及成像應用(諸如正子放射型電腦斷層攝影(PET))中使用經同位素標記之形式的本發明化合物。

本發明化合物可用於治療腹瀉、憂鬱、焦慮及與壓力有關之病症，諸如創傷後壓力障礙、恐慌症、廣泛性焦慮障

礙、社交恐懼症及強迫症、尿失禁、早洩、各種精神疾患、咳嗽、肺水腫、各種腸胃障礙(例如便秘、功能性腸胃障礙諸如腸激躁症及功能性消化不良)、帕金森氏症及其他運動障礙、創傷性腦損傷、中風、心肌梗塞後之心臟保護、肥胖、脊椎損傷及藥物成癮，包括治療酒精、菸鹼、鴉片及其他藥物濫用及使用於交感神經系統之障礙，例如高血壓。

本發明化合物可用於作為在全身麻醉及麻醉性監護期間使用之止痛劑。經常使用具有不同性質之藥劑的組合物以達成保持麻醉狀態所需之效果平衡(例如失憶、止痛、肌肉鬆弛及鎮靜)。此組合物中包括吸入性麻醉劑、安眠藥、抗焦慮劑、神經肌肉阻斷劑及類鴉片。

本發明範圍內亦有前述式I或II化合物中任一種於製造用以治療任一前一前文討論之病況的藥劑之用途。

本發明另一態樣為一種治療患有任一前文所討論之病況的個體之方法，其係將有效量之前述式I或II之化合物投藥於需要該種治療之患者。

因此，本發明提供一種式I或II之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其係如前文所定義地使用於治療。

另一態樣中，本發明提供一種式I或II之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物的用途，其係如前文所定義地使用於製造用以治療之藥劑。

在本發明內文中，術語"治療"係亦包括"預防"，除非另有明確指示。術語"治療性"及"治療地"應亦同。本發明內

文中之術語"治療"進一步涵蓋投予有效量之本發明化合物，以減輕預先存在之疾病狀態(急性或慢性)或復發性病況。此定義亦涵蓋用以預防復發性病況之預防性治療及用於慢性病症之持續性治療。

本發明化合物可使用於治療，尤其是治療各種疼痛狀況，包括但不限於：急性疼痛、慢性疼痛、神經病變疼痛、背部疼痛、癌症疼痛及內臟疼痛。特定具體實施態樣中，該等化合物可使用於治療神經病變疼痛。更特定之具體實施態樣中，該等化合物可使用於治療慢性神經病變疼痛。

使用於治療溫血動物諸如人類時，本發明化合物可於習用醫藥組合物形式藉任何路徑(包括經口、肌內、皮下、局部、鼻內、腹膜內、胸內、靜脈內、硬膜外、鞘內、經皮、腦室內及藉由注射至關節內)而投藥。

本發明之一具體實施態樣中，投藥路徑可為經口、靜脈內或肌內。

劑量係視投藥路徑、疾病嚴重性、患者年齡及體重及指定醫師在決定最適於特定患者之個別方案及劑量水平時所一般考慮之其他因素而定。

自本發明化合物製備醫藥組合物時，惰性之醫藥上可接受之載劑可為固體或液體。固體形式之製劑係包括粉劑、錠劑、可分散之顆粒、膠囊、扁囊劑及栓劑。

固體載劑可為一或多種物質，其亦可作為稀釋劑、調味劑、促溶解劑、潤滑劑、懸浮劑、黏合劑或錠劑崩解劑；

亦可為封包材料。

當為粉劑時，該載劑為細粉狀固體，與細粉狀本發明化合物或活性組份混合。當為錠劑時，活性組份係依適當比例與具有必要黏合性的載劑混合，壓製成所需之形狀及尺寸。

製備栓劑組合物時，先將低熔點蠟(諸如脂肪酸甘油酯與可可脂之混合物)熔融，並藉由例如攪拌將活性成份分散於其中。熔融之均勻混合物隨之倒入適當尺寸之模具中，使之冷卻並固化。

適當之載劑為碳酸鎂、硬脂酸鎂、滑石、乳糖、糖、果膠、糊精、澱粉、黃蓍膠、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、低熔點蠟、可可脂及諸如此類者。

術語組合物係亦包括活性組份與作為載劑之封包材料之調配物，提供其中活性組份(含或不含其他載劑)被載劑所包圍且因而與其結合之膠囊。相同地包括扁囊劑。

錠劑、粉劑、扁囊劑及膠囊可作為適於經口投藥之固體劑型。

液體形式組合物係包括溶液、懸浮液及乳液。例如，活性化合物之無菌水或水丙二醇溶液可為適於非經腸投藥之液體製劑。液體組合物亦可在含水聚乙二醇水溶液中調配成溶液。

經口投藥用之水溶液可藉著將活性組份溶解於水中，視需要添加適當之著色劑、調味劑、安定劑及增稠劑而製備。經口使用之含水懸浮液可藉著將細粉狀活性組份與黏

稠材料(諸如天然合成樹膠、樹脂、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉)及其他醫藥調配業界已知之懸浮劑一起分散於水中而製得。

視投藥模式而定，該醫藥組合物較佳係包括 0.05% 至 99%w (重量百分比)，更佳 0.10 至 50%w 之本發明化合物，所有重量百分比皆以總組合物為基準計。

進行本發明時之治療有效量可由一般技術者利用已知之標準(包括個別患者之年齡、體重及反應)決定，且在待治療或所預防之疾病的情況內加以闡釋。

本發明範圍內有任一前文定義之式 I 或 II 化合物用於製造藥劑的用途。

本發明範圍內亦有任一式 I 或 II 化合物用以製造供治療疼痛使用之藥劑的用途。

亦提供任一式 I 或 II 化合物用以製造供治療各種疼痛狀況使用之藥劑的用途，該各種疼痛狀況係包括但不限於：急性疼痛、慢性疼痛、神經病變疼痛、背部疼痛、癌症疼痛及內臟疼痛。

本發明另一態樣為一種用以治療患有任一前文討論病況之個體的方法，其係將有效量之前述式 I 或 II 之化合物投藥於需要該種治療之患者。

另外，提供一種醫藥組合物，其包含式 I 或 II 之化合物或其醫藥上可接受之鹽連同醫藥上可接受之載劑。

尤其，提供一種醫藥組合物，其包含一種式 I 或 II 之化合物或其醫藥上可接受之鹽連同醫藥上可接受之載劑，該醫

藥組合物係用於治療，尤其是用於治療疼痛。

此外，提供一種醫藥組合物，其包含一種式I或II之化合物或其醫藥上可接受之鹽連同醫藥上可接受之載劑，該醫藥組合物係使用於前文討論之任一病況中。

再一具體實施態樣中，本發明化合物或包含本發明化合物之醫藥組合物或調配物可與一或多種選自以下之醫藥活性化合物(等)共同、同時、依序或分別地投藥：

(i) 抗憂鬱劑，諸如阿米替林(amitriptyline)、阿莫沙平(amoxapine)、丁氮苯丙酮(bupropion)、西塔洛潘(citalopram)、氯米帕明(clomipramine)、地昔帕明(desipramine)、多塞平度洛西汀(doxepin duloxetine)、伊札索奈(elzasonan)、依地普崙(escitalopram)、氟伏沙明(flvoxamine)、氟西汀(fluxoxetine)、吉哌隆(gepirone)、丙咪吡(imipramine)、伊沙哌隆(ipsapirone)、馬普替林(maprotiline)、去甲替林(nortriptyline)、奈法唑酮(nefazodone)、帕羅西汀(paroxetine)、苯乙肼(phenelzine)、普羅替林(protriptyline)、瑞波西汀(reboxetine)、洛伯若坦(robalzotan)、沙托林(sertraline)、西布托明(sibutramine)、硫尼索沙汀(thionisoxetine)、托尼西普明(tranlycypromaine)、曲唑酮(trazodone)、曲米帕明(trimipramine)、文拉法新(venlafaxine)及其等效物及醫藥活性異構物(等)及代謝物(等)；

(ii) 非典型抗精神病劑，包括例如奎硫平(quetiapine)及其醫藥活性之異構物(等)及代謝物(等)；氯碘必利

(amisulpride)、阿立哌唑 (aripiprazole)、阿西拿平 (asenapine)、苯吉索氏 (benzisoxidil)、比非普諾 (bifeprunox)、卡巴氮吡 (carbamazepine)、氯氮平 (clozapine)、氯丙吩 (chlorpromazine)、得本札平 (debenzapine)、戴唯普 (divalproex)、度洛西汀 (duloxetine)、右佐匹克隆 (eszopiclone)、鹵基六氫吡啶醇 (haloperidol)、依潘立酮 (iloperidone)、樂命達 (lamotrigine)、鋰、洛沙平 (loxapine)、甲硯達吩 (mesoridazine)、奧氮平 (olanzapine)、帕潘立酮 (paliperidone)、哌拉平 (perlapine)、氯吩吩 (perphenazine)、吩噻吩、苯基丁基六氫吡啶 (phenylbutylpiperidine)、匹莫齊特 (pimozide)、丙氯拉吩 (prochlorperazine)、利培酮 (risperidone)、奎硫平 (quetiapine)、舍引哌 (sertindole)、舒必利 (sulpiride)、舒普羅酮 (suproclone)、舒立克隆 (suriclone)、硫利達吩 (thioridazine)、三氟拉吩 (trifluoperazine)、三甲氧喹 (trimetozine)、丙戊酸鹽 (valproate)、丙戊酸 (valproic acid)、若吡克隆 (zopiclone)、佐替平 (zotepine)、齊拉西酮 (ziprasidone) 及其等效物；

(iii) 抗精神病劑，包括例如氮碘必利 (amisulpride)、阿立哌唑 (aripiprazole)、阿西拿平 (asenapine)、苯吉索氏 (benzisoxidil)、比非普諾 (bifeprunox)、卡巴氮吡 (carbamazepine)、氯氮平 (clozapine)、氯丙吩 (chlorpromazine)、得本札平 (debenzapine)、戴唯普 (divalproex)、度洛西汀 (duloxetine)、右佐匹克隆 (eszopiclone)、鹵基六氫吡啶醇 (haloperidol)、依潘立酮 (iloperidone)、樂命達

(lamotrigine)、洛沙平(loxapine)、甲硯達吡(mesoridazine)、奧氮平(olanzapine)、帕潘立酮(paliperidone)、哌拉平(perlapine)、氯吩吡(perphenazine)、吩噻吡、苯基丁基六氮吡啶(phenylbutylpiperidine)、匹莫齊特(pimozide)、丙氯拉吡(prochlorperazine)、利培酮(risperidone)、舍引哌(sertindole)、舒必利(sulpiride)、舒普羅酮(suproclone)、舒立克隆(suriclone)、硫利達吡(thioridazine)、三氟拉吡(trifluoperazine)、三甲氧咪(trimetozine)、丙戊酸鹽(valproate)、丙戊酸(valproic acid)、若吡克隆(zopiclone)、佐替平(zotepine)、齊拉西酮(ziprasidone)及其等效物及醫藥活性異構物(等)及代謝物(等)；

(iv) 抗焦慮劑，包括例如阿奈螺酮(alnespirone)、阿札哌隆(azapirones)、苯并二氮吡、巴比妥鹽類(barbiturate)諸如阿地唑侖(adinazolam)、阿普唑侖(alprazolam)、比列札潘(balezepam)、苯他札潘(bentazepam)、溴西泮(bromazepam)、溴替唑侖(brotizolam)、丁螺環酮(buspirone)、氯硝西泮(clonazepam)、氯氮平酸鹽(clorazepate)、利眠寧(chlordiazepoxide)、環丙西泮(cy普拉西泮(prazepam))、安定(diazepam)、二苯胺明(diphenhydramine)、舒樂安定(estazolam)、非諾班(fenobam)、氟硝西泮(flu硝西泮(nitrazepam))、氟西泮(flurazepam)、磷西泮(fosazepam)、勞拉西泮(lorazepam)、氯甲西泮(lormetazepam)、甲丙胺酯(meprobamate)、咪達唑侖(midazolam)、硝西泮(nitrazepam)、去甲羥基安定(oxazepam)、普拉西泮

(prazepam)、誇西泮(quazepam)、瑞氯西泮(reclazepam)、曲卡唑酯(tracazolate)、曲匹泮(trepipam)、替馬西泮(temazepam)、酣樂欣(triazolam)、烏達西泮(uldazepam)、唑拉西泮(zolazepam)及其等效物及醫藥活性異構物(等)及代謝物(等)；

(v) 抗驚厥劑，包括例如卡巴氮呼(carbamazepine)、丙戊酸鹽(valproate)、拉莫托吡(lamotrogine)、加巴噴丁(gabapentin)及其等效物及醫藥活性異構物(等)及代謝物(等)；

(vi) 阿茲海默氏症療劑，包括例如多奈哌齊(donepezil)、美金剛胺(memantine)、他可林(tacrine)及其等效物及醫藥活性異構物(等)及代謝物(等)；

(vii) 帕金森氏症療劑，包括例如丙炔苯丙胺(deprenyl)、L-多巴、Requip、Mirapex、MAOB抑制劑諸如西列吡(selegine)及雷沙吉蘭(rasagiline)、comP抑制劑諸如Tasmar、A-2抑制劑、多巴胺重吸收抑制劑、NMDA拮抗劑、菸鹼促效劑、多巴胺促效劑及神經元氧化氮合成酶抑制劑及其等效物及醫藥活性異構物(等)及代謝物(等)；

(viii) 偏頭痛療劑，包括例如艾莫曲坦(almotriptan)、金剛胺(amantadine)、溴隱亭(bromocriptine)、巴特比妥(butalbital)、卡麥角林(cabergoline)、氯醛比林(di氯醛(chloral)phenazone)、艾列曲坦(eletriptan)、弗唯曲坦(frovatriptan)、利舒脲(lisuride)、納拉曲坦(naratriptan)、培高利特(pergolide)、普拉克索(pramipexole)、利扎曲坦

(rizatriptan)、羅匹尼羅(ropinirole)、舒馬曲坦(sumatriptan)、若米曲坦(zolmitriptan)、佐米曲坦(zomitriptan)及其等效物及醫藥活性之異構物(等)及代謝物(等)；

(ix) 中風療劑，包括例如阿西色買(abciximab)、活化酶(activase)、NXY-059、胞磷膽鹼(citicoline)、克本尼汀(crobenetine)、脫胺普酶(desmoteplase)、瑞匹諾坦(repinotan)、垂索普氏(traxoprodil)及其等效物及醫藥活性異構物(等)及代謝物(等)；

(x) 膀胱過度活動型尿失禁療劑，包括例如達瑞吩辛(darafenacin)、法唯沙(falvoxate)、奧昔布寧(oxybutynin)、丙哌唯林(propiverine)、洛伯若坦(robalzotan)、素立吩辛(solifenacin)、托特羅啉(tolterodine)及其等效物及醫藥活性異構物(等)及代謝物(等)；

(xi) 神經病變疼痛療劑，包括例如加巴噴丁(gabapentin)、利多卡因貼片(lidoderm)、普瑞加林(pregablin)及其等效物及醫藥活性異構物(等)及代謝物(等)；

(xii) 感覺接受性疼痛療劑，諸如西列克西(celecoxib)、依托考昔(etoricoxib)、羅美昔布(lumiracoxib)、羅非昔布(rofecoxib)、伐地考昔(valdecoxib)、雙氯芬(diclofenac)、洛索洛吩(loxoprofen)、奈普生(naproxen)、對乙醯胺基酚(paracetamol)及其等效物及醫藥活性異構物(等)及代謝物(等)；

(xiii) 失眠療劑，包括例如阿洛巴比妥(allobarbital)、阿洛米酮(alonimid)、異戊巴比妥(amobarbital)、苯佐他明(benzoctamine)、仲丁巴比妥(butabarbital)、卡普脲(capuride)、氯醛(chloral)、克洛派酮(cloperidone)、氯乙雙酯(clorethate)、多索列莫(dexclamol)、乙氯唯諾(ethchlorvynol)、依托咪酯(etomidate)、苯乙六氫吡啶酮(glutethimide)、哈拉西泮(halazepam)、羥基吡(hydroxyzine)、甲氯喹酮(mecloqualone)、褪黑激素(melatonin)、甲基苯巴比妥(mephobarbital)、安眠酮(methaqualone)、咪達氟(midaflur)、尼索胺酯(nisobamate)、戊巴比妥(pentobarbital)、苯巴比妥(phenobarbital)、雙異丙酚(propofol)、甲氧吡苯酮(roletamide)、三氯福司(triclofos)、司可巴比妥(secobarbital)、札萊普隆(zaleplon)、唑吡坦(zolpidem)及其等效物及醫藥活性異構物(等)及代謝物(等)；及

(xiv) 情緒穩定劑，包括例如卡巴氮呼(carbamazepine)、戴唯普(divalproex)、加巴噴丁(gabapentin)、樂命達(lamotrigine)、鋰、奧氮平(olanzapine)、奎硫平(quetiapine)、丙戊酸鹽(valproate)、丙戊酸(valproic acid)、維拉帕米(verapamil)及其等效物及醫藥活性之異構物(等)及代謝物(等)。

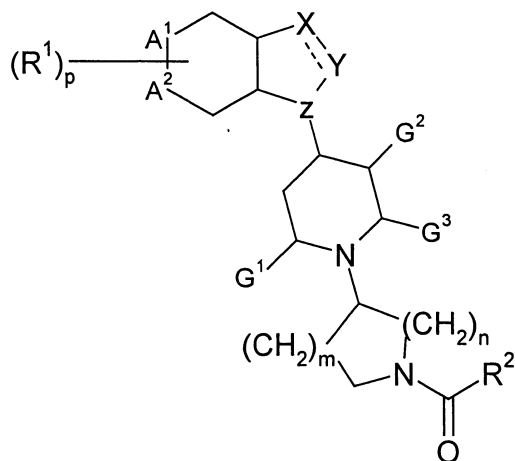
該等組合採用介於本發明所述之劑量範圍內的本發明化合物及介於公認劑量範圍內及/或該公開參考資料所述之劑量的其他醫藥活性化合物或化合物等。

再另一具體實施態樣中，本發明化合物或包含本發明化合物之醫藥組合物或調配物可與一或多種選自以下之醫藥活性化合物共同、同時、依序或分別投藥：丁丙諾啡(buprenorphine)；地佐辛(dezocine)；二乙醯基嗎啡(diacetylmorphine)；吩坦尼(fentanyl)；左醋美沙朵(levomethadyl acetate)；甲氮卓酚(meptazinol)；嗎啡(morphine)；羥考酮(oxycodone)；羥嗎啡酮(oxymorphone)；瑞吩太尼(remifentanil)；舒吩太尼(sufentanil)；及曲馬多(tramadol)。

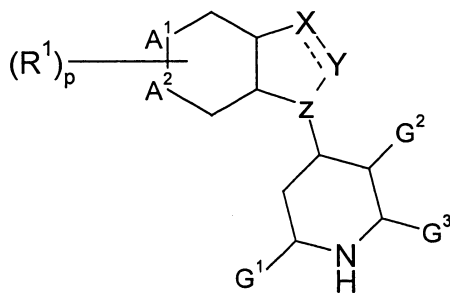
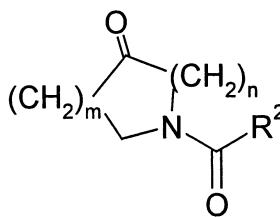
特定具體實施態樣中，含有本發明化合物及選自以下之第二種活性化合物的組合：丁丙諾啡(buprenorphine)；地佐辛(dezocine)；二乙醯基嗎啡(diacetylmorphine)；吩坦尼(fentanyl)；左醋美沙朵(levomethadyl acetate)；甲氮卓酚(meptazinol)；嗎啡(morphine)；羥考酮(oxycodone)；羥嗎啡酮(oxymorphone)；瑞吩太尼(remifentanil)；舒吩太尼(sufentanil)；及曲馬多(tramadol)尤其可投藥以用於治療慢性感覺接受性疼痛。此種療法之功效可使用下文所述之大鼠FCA-誘發熱病覺過敏模型來加以證實。

另一態樣中，本發明提供一種製備本發明化合物之方法。

於一具體實施態樣中，本發明提供一種製備式I之化合物的方法，其包含：

I

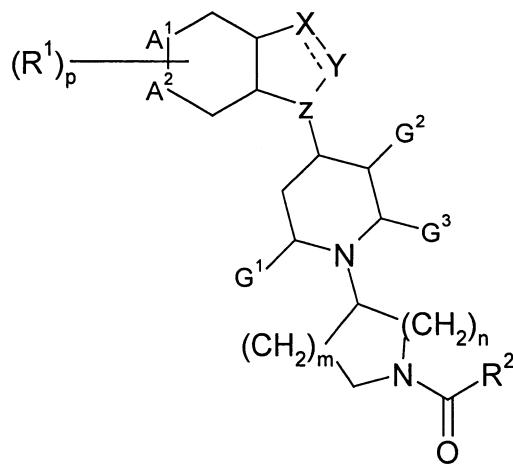
使式III之化合物與式IV之化合物反應，

IIIIV

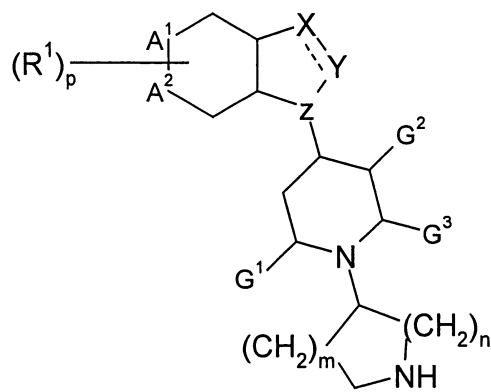
其中 A^1 、 A^2 、 G^1 、 G^2 、 G^3 、 R^1 、 R^2 、 m 、 n 、 p 、 X 、 Y 及 Z 係如前文定義。

視情況，於還原劑諸如 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 、 NaBH_4 或其等效物存在下進行使式III之化合物與式IV之化合物反應的步驟。

另一具體實施態樣中，本發明提供一種製備式I之化合物的方法，其包含：

I

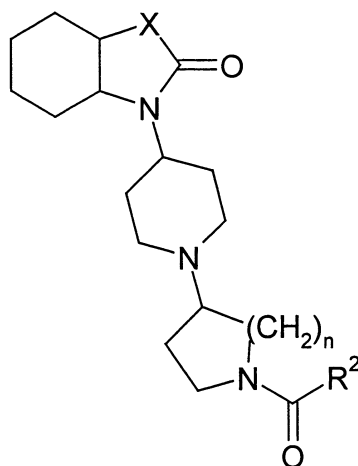
使式 V 之化合物與 $Q-C(=O)-R^2$ 之化合物反應，

V

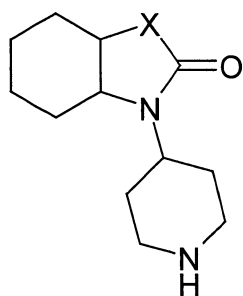
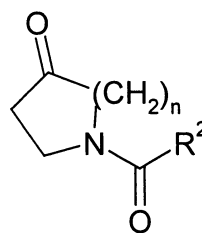
其中 A^1 、 A^2 、 G^1 、 G^2 、 G^3 、 R^1 、 R^2 、 m 、 n 、 p 、 X 、 Y 及 Z 係如前文定義；且 Q 為鹵素或 OH 。

視情況，於鹼諸如二異丙基乙基胺、三乙基胺或其等效物存在下進行使式 V 之化合物與 $Q-C(=O)-R^2$ 之化合物反應的步驟。

再一具體實施態樣中，本發明提供一種製備式 IA 之化合物的方法，其包含：

IA

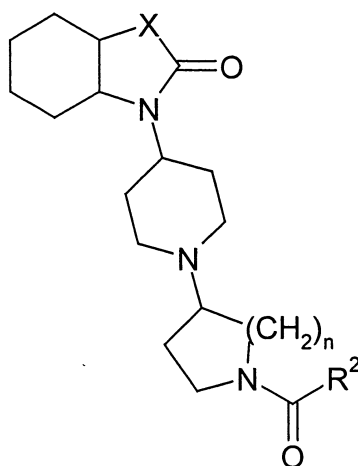
○ 使式IIIA之化合物與式IV之化合物反應，

IIIAIV

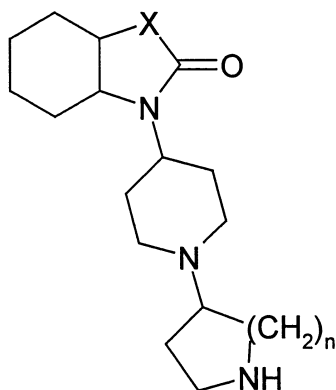
其中 R^2 、 n 、 X 及 Q 係如前文定義。

○ 視情況，於還原劑諸如 $NaBH(OAc)_3$ 、 $NaBH_4$ 或其等效物存在下進行使式III之化合物與式IV之化合物反應的步驟。

另一具體實施態樣中，本發明提供一種製備式IA之化合物的方法，其包含：

IA

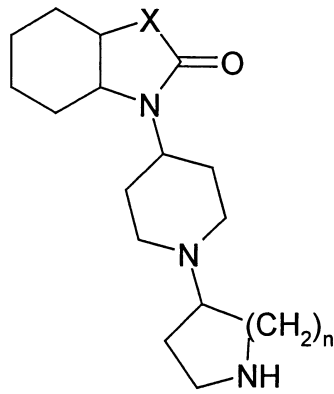
使式V之化合物與 $Q-C(=O)-R^2$ 之化合物反應，

VA

其中 R^2 、 n 、 X 及 Q 係如前文定義。

視情況，於鹼諸如二異丙基乙基胺、三乙基胺或其等效物存在下進行使式V之化合物與 $Q-C(=O)-R^2$ 之化合物反應的步驟。

再一具體實施態樣中，本發明提供一種式VA之中間物、其醫藥上可接受之鹽、非鏡像異構物、鏡像異構物或其混合物：

VA

其中

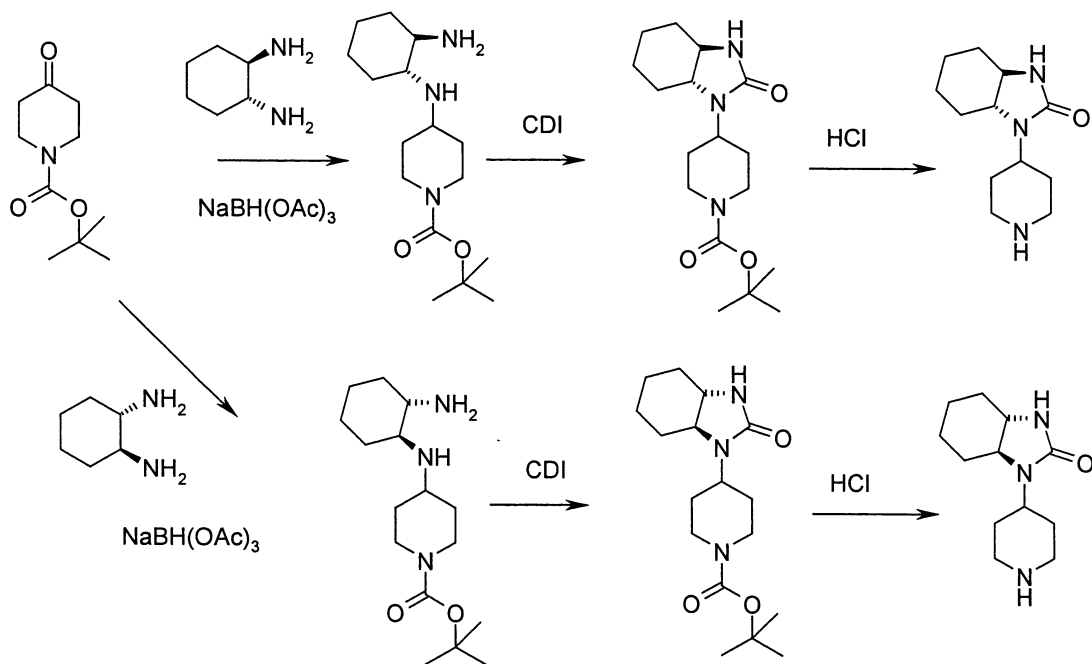
n 為 1, 2 ;

X 係獨立選自 NH 、 $N-R$ 、 CH_2CHR 及 CRR' ; 且

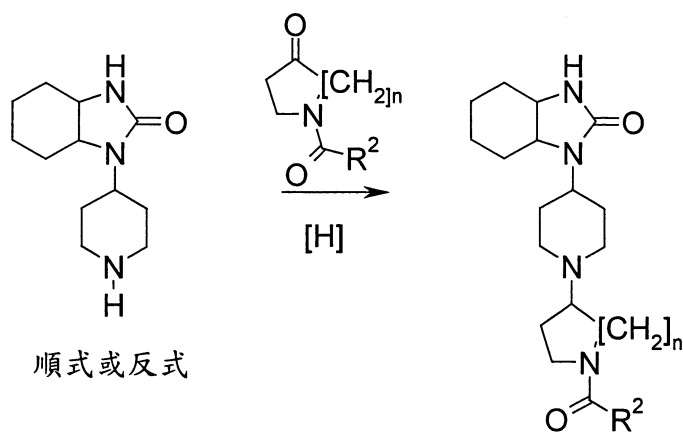
每一 R 、 R' 係獨立地為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或經鹵化 C_{1-6} 烷基。

本發明化合物亦可根據流程圖 1 至 7 所描述之合成路徑製備。

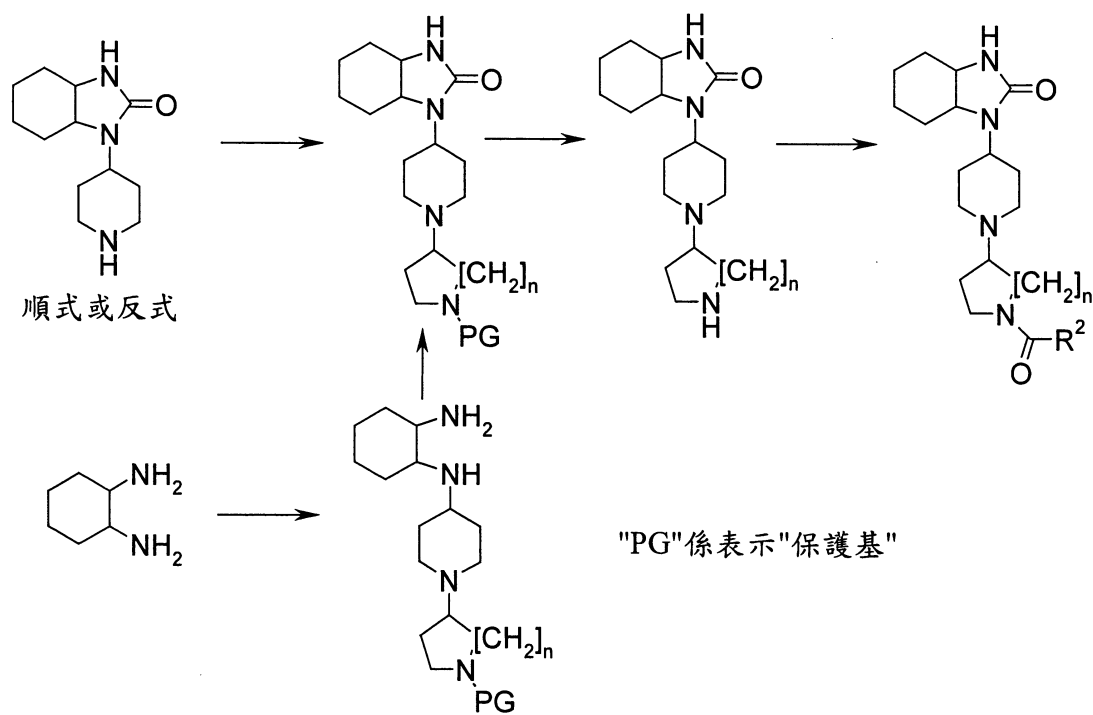
流程圖 1 (中間物 1 及 2)



流程圖 2 (實施例 1 至 7, 14 至 18, 60, 61) :



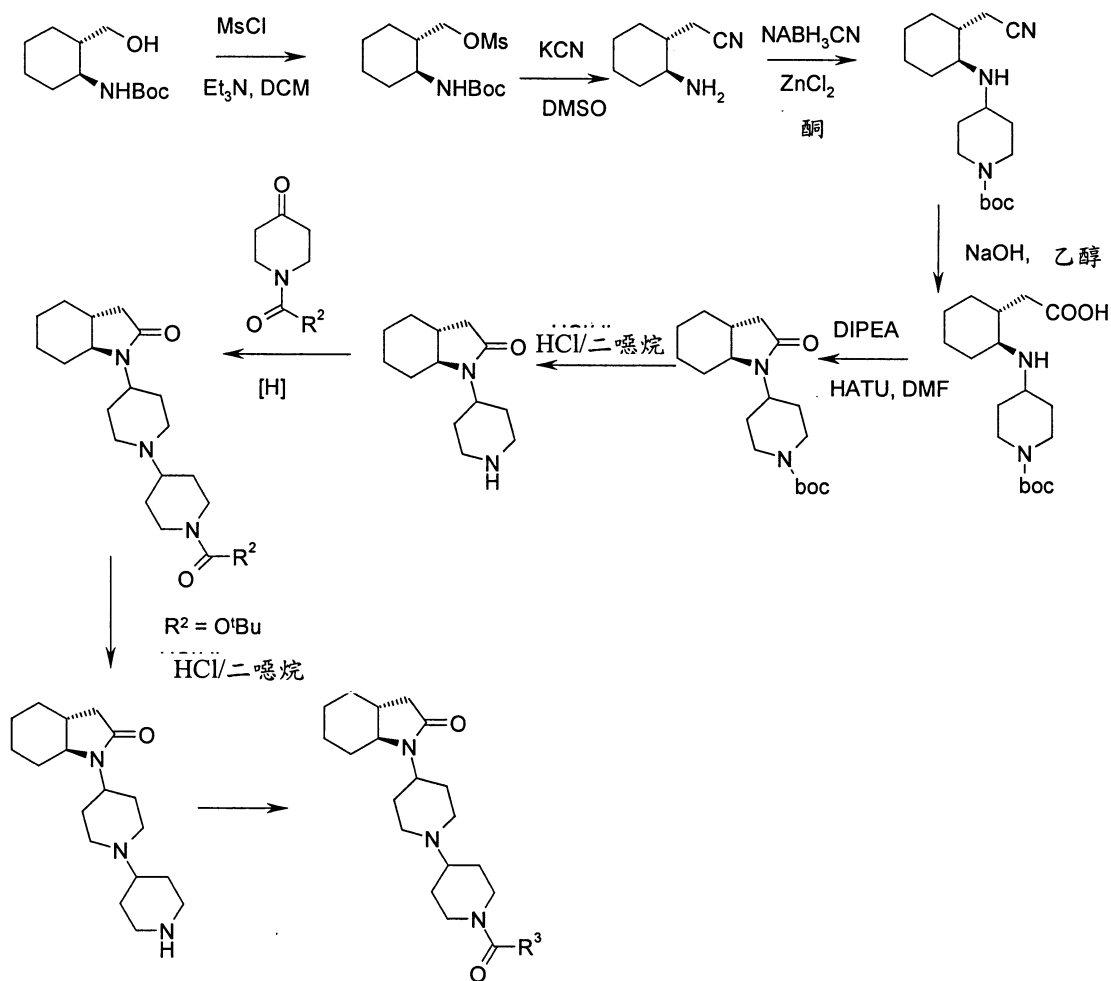
流程圖 3 (實施例 8 至 13, 19 至 59, 63 至 68, 75 至 86) :



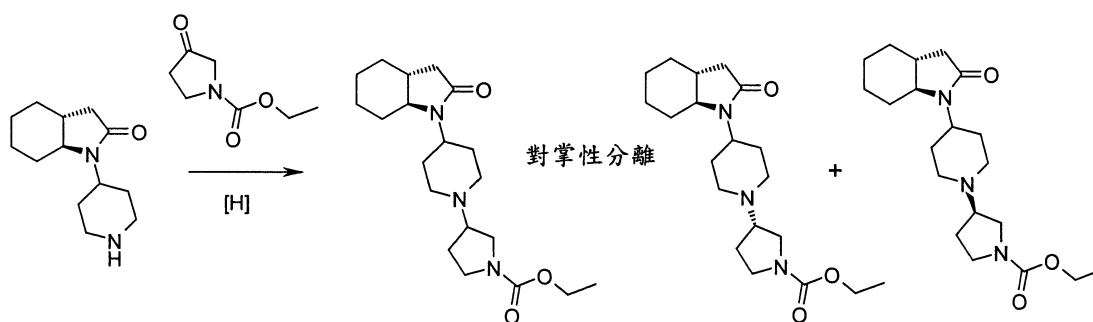
流程圖 4 (實施例 62) :



流程圖 6 (實施例 87 至 89) :



流程圖 7 (實施例 90, 091):



生物學評估

人類 M1，大 鼠 M1，人 類 M3 及 人 類 M5 鈣 活 動 FLIPR™
檢 測

本發明之化合物活性(EC_{50} 或 IC_{50})係使用384板基成像檢測，偵測藥物於全細胞中誘發之胞內 Ca^{2+} 釋放而測量。

hM1 (人類毒蕈鹼受體亞型1, 基因庫登錄編號NM_000738)、rM1 (大鼠毒蕈鹼受體亞型1, 基因庫登錄編號NM_080773), hM3 (人類毒蕈鹼受體亞型3, 基因庫登錄編號NM_000740NM_000740)及hM5 (人類毒蕈鹼受體亞型5, 基因庫登錄編號NM_0121258)之活化, 於CHO細胞(中國倉鼠卵巢細胞, ATCC)中表現之受體係於Molecular Devices FLIPR IITM儀器中以螢光信號之增加定量。化合物對於hM3及hM5之抑制係由對於20 nM氯化胺甲醯膽鹼(carbachol)活化之螢光信號降低來決定。

CHO細胞係在384-黑色塗覆有聚離胺酸之板(Costar)中在加濕之培育箱(5% CO₂及37°C)於不含選擇試劑之DMEM/F12培養基中於8000細胞/孔/50微升培養24小時或於4000細胞/孔下培養48小時。進行實驗之前, 藉由倒轉移除該板之細胞培養基。於每一孔中添加30微升含有2 μM鈣指示劑染料(FLUO-3AM, Molecular Probes F14202)之漢克斯平衡鹽溶液(Hank's balanced salt solution), 10 mM HEPES及2.5 mM羧苯磺胺, pH 7.4 (目錄編號311-520-VL, Wisent)的裝載溶液。該等板於37°C培育60分鐘, 之後開始實驗。該培育藉著於檢測緩衝劑中洗滌細胞四次而終止, 每一孔留下殘餘之25微升緩衝劑。細胞培養板隨之移至FLIPR, 達成可添加化合物之狀態。

在實驗日, 氯化胺甲醯膽鹼(carbachol)及化合物於三倍濃度範圍稀釋(10點連續稀釋)以藉FLIPR儀器添加。針對所有鈣檢測, 在添加12.5微升(hM1及rM1為25微升)化合物

後30秒取得基線讀數，產生37.5微升(hM1及rM1為50微升)之孔總體積。每1.6秒收集數據一次歷經300秒。hM3及hM5在300秒時另外添加12.5微升之氯化胺甲鹽膽鹼(最終20 nM)。在此次添加氯化胺甲鹽膽鹼之後(產生最終體積50微升)，FLIPR持續每2秒收集數據一次歷經240秒。螢光發射係於小型CCD攝影機上使用濾鏡1(發射520至545奈米)藉FLIPR讀取。

鈣活動輸出數據是以最大相對螢光單位(RFU)減去化合物及促效劑讀架兩者之最小值而計算(僅使用最大RFU hM1及rM1除外)。數據使用非線性曲線擬合程式之S形曲線擬合(XLfit 5.0.6版，得自ID Business Solutions Limited, Guildford, UK)分析。所有EC₅₀及IC₅₀值皆以算術平均值±"n"次獨立實驗之平均值的標準誤差來記錄。使用前述檢測，測得大部分化合物對於人類hM1、大鼠M1、hM3及hM5受體之IC₅₀及EC₅₀係於1->30000 nM範圍內。大部分化合物對人類hM1、大鼠M1、hM3及hM5受體之E_{max}(最大效果，促效作用或拮抗劑抑制)經測量為0至110 %範圍內。

hM2受體GTP γ S結合

自表現經選殖人類M2受體(人類毒蕈鹼受體亞型2，基因庫登錄編號NM_000739)之中國倉鼠卵巢細胞(CHO)製得之膜係得自Perkin-Elmer (RBHM2M)。該膜於37°C解凍，通經23號鈍端針3次，於GTP γ S結合緩衝劑(50 mM Hepes，20 mM NaOH，100 mM NaCl，1 mM EDTA，5 mM MgCl₂，pH 7.4，100 μ M DTT)中稀釋。本發明化合物之

EC₅₀，IC₅₀及E_{max}係自以60微升於384孔非專一性結合表面板(Corning)中完成之10點式劑量-反應曲線評估(三倍濃度範圍)。來自劑量-反應曲線板之十微升(5X濃度)移至另一含有以下物質之384孔板：在25微升體積中10 μg之hM2膜，500 μg之Flashblue珠粒(Perkin-Elmer)及GDP。另外15微升含有3.3X (55000 dpm)之GTPγ³⁵S (最終0.4 nM)至該等孔，產生50微升之總孔體積。基礎及最大刺激[³⁵S]GTPγS結合係於不存在及存在30 μM乙醯膽鹼促效劑下決定。該膜/珠粒混合物係於室溫下與25 μM GDP預先培育15分鐘，之後分配於板中(最終12.5 μM)。使用[³⁵S]GTPγS結合之乙醯膽鹼-誘發刺激(最終2 μM)的逆向反應檢測該等化合物之拮抗劑性質(IC₅₀)。該等板於室溫下搖盪培育60分鐘，之後於2000 rpm離心5分鐘。放射活性(cpm)係於Trilux(Perkin-Elmer)中計數。

EC₅₀，IC₅₀及E_{max}之值係使用刺激之[³⁵S]GTPγS結合性百分比對log(配體莫耳體積濃度)之非線性曲線擬合程式之S形曲線擬合法(XLfit 5.0.6版，得自ID Business Solutions Limited, Guildford, UK)得到。

所有EC₅₀及IC₅₀值皆以算術平均值±"n"次獨立實驗之平均值的標準誤差記錄。依據前述分析法，大部分本發明化合物對人類M2受體之EC₅₀經測量為介於約200及>30000 nM之間的範圍內。大部分本發明化合物對人類M2受體之E_{max} (最大效果，促效作用或拮抗劑抑制)經測量為約0至120%範圍內。IC₅₀為發現本發明化合物抑制50%之乙醯膽

鹼 [^{35}S]GTP γ S 結合性刺激作用時的濃度。大部分本發明化合物對人類 M2 受體之 IC_{50} 經測量為介於 40 及 >90000 nM 之間的範圍內。

HM4 受體 GTP γ S 結合

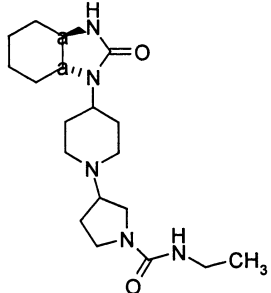
自表現經選殖人類 M4 受體(人類毒蕈鹼受體亞型 4, 基因庫登錄編號 NM_000741)之中國倉鼠卵巢細胞(CHO)製得之膜係得自 Perkin-Elmer (RBHM4M)。該膜於 37°C 解凍, 通經 23 號鈍端針 3 次, 於 GTP γ S 結合緩衝劑 (50 mM Hepes, 20 mM NaOH, 100 mM NaCl, 1 mM EDTA, 5 mM MgCl_2 , pH 7.4, 100 μM DTT) 中稀釋。本發明化合物之 EC_{50} , IC_{50} 及 E_{max} 係自以 60 微升於 384 孔非專一性結合表面板 (Corning) 中完成之 10 點式劑量-反應曲線評估 (三倍濃度範圍)。來自劑量-反應曲線板之十微升 (5X 濃度) 移至另一含有以下物質之 384 孔板: 在 25 微升體積中 10 μg 之 hM4 膜, 500 μg 之 Flashblue 珠粒 (Perkin-Elmer) 及 GDP。將另外 15 微升含有 3.3X (55000 dpm) 之 GTP γ ^{35}S (最終 0.4 nM) 添加於該等孔, 產生 50 微升之總孔體積。基礎及最大刺激 [^{35}S]GTP γ S 結合係於不存在及存在 30 μM 乙醯膽鹼促效劑下決定。該膜/珠粒混合物係於室溫下以 40 μM GDP 預先培育 15 分鐘, 之後分配於板中 (最終 20 μM)。使用 [^{35}S]GTP γ S 結合之乙醯膽鹼-誘發刺激 (最終 10 μM) 的逆向反應檢測該等化合物之拮抗劑性質 (IC_{50})。該等板於室溫下在搖盪下培育 60 分鐘, 之後於 2000 rpm 離心 5 分鐘。放射活性 (cpm) 係於 Trilux (Perkin-Elmer) 中計數。

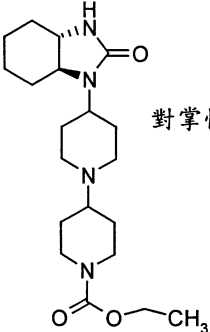
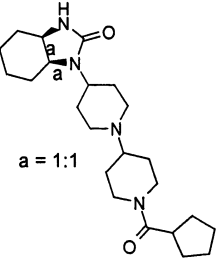
EC_{50} ， IC_{50} 及 E_{max} 之值係使用百分比刺激 $[^3S]GTP\gamma S$ 結合對 $\log$ (配體莫耳體積濃度)之非線性曲線擬合程式的S形曲線擬合(XLfit 5.0.6版，得自ID Business Solutions Limited, Guildford, UK)得到。

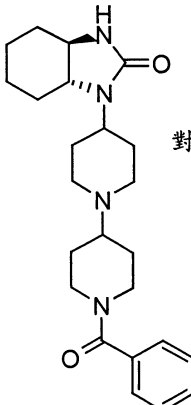
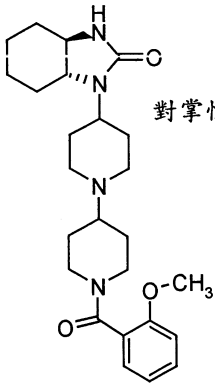
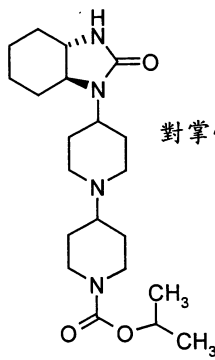
所有 EC_{50} 及 IC_{50} 值皆以算術平均值記錄 $\pm$ "n"次獨立實驗之平均值的標準誤差。基於前述檢測，大部分本發明化合物對人類M4受體之 EC_{50} 經測量為介於300及>30000 nM之間。大部分本發明化合物對人類M4受體之 E_{max} (最大效果，促效作用或拮抗劑抑制)經測量為約0至120%範圍內。 IC_{50} 為發現本發明化合物抑制50%之乙醯膽鹼 $[^3S]GTP\gamma S$ 結合刺激的濃度。大部分本發明化合物對人類M4受體之 IC_{50} 經測量係介於3000及>30000 nM之間的範圍內。

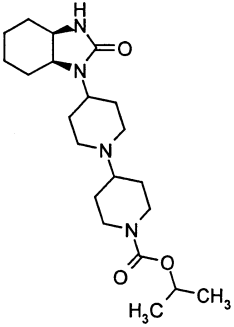
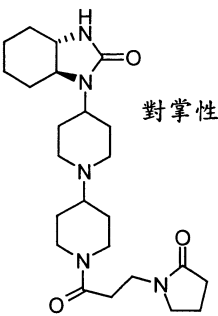
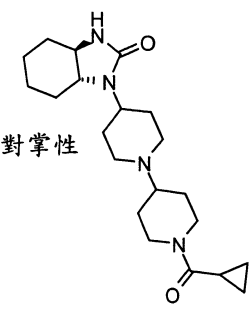
特定本發明化合物使用前述一或多項檢測測量之特定生物性質係列於下表1中。

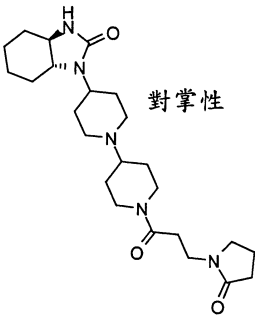
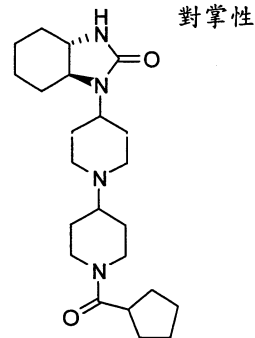
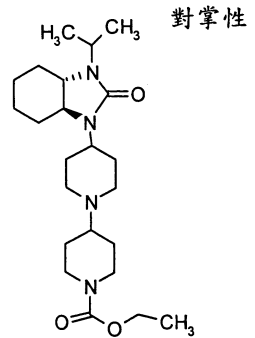
表1 特定本發明化合物之特定生物性質

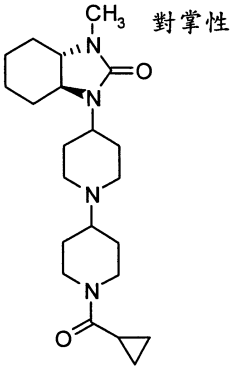
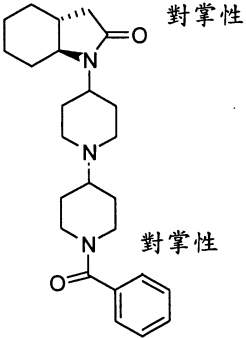
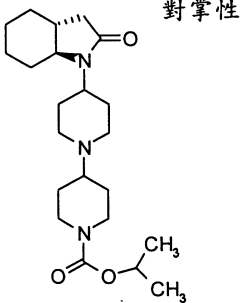
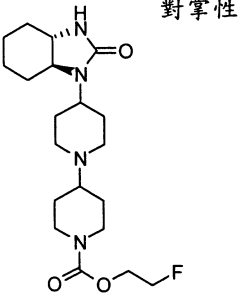
化合物結構	hM1 EC50 (nM)	hM2 EC50 (nM)	hM3 EC50 (nM)	hM4 EC50 (nM)	hM5 EC50 (nM)
 a=相對混合物	1000				

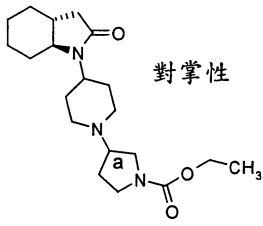
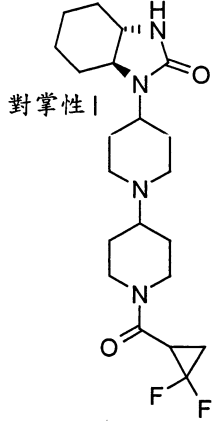
 對掌性	1.1	120	2500	330	220
 對掌性	5	7300	>40000	9400	3900
 a = 1:1	300				

 對掌性	600				
 對掌性	200	>30000	>40000	>30000	>40000
 對掌性	4.6	760	>40000	1300	36

	15	2500	>40000	4500	72
 對掌性	6.8	500	>40000	5100	1600
 對掌性	46	>30000	>40000	>30000	>40000

 對掌性	9.2	1000	5400	>30000	2400
 對掌性	95	2600	>40000	>30000	>40000
 對掌性	1200		>40000		>40000

 對掌性	94	>30000	>40000	>30000	>40000
 對掌性	93		>40000		>40000
 對掌性	14	1200	>40000	4200	>40000
 對掌性	2.5	380		1100	

 對掌性 a=未知之絕對值 異構物 2	59				
 對掌性 I	81				

大鼠 FCA-誘發熱病覺過敏模型

測試前二十四小時，將大鼠帶至實驗室。將大鼠置入有機玻璃室(plexiglass chamber)，依流速 0.8-1 公升/小時送入 2% 異氟烷(isoflurane)與氧，歷經約 60 至 90 秒，直至達到輕度至中度麻醉。將體積 25 微升之 FCA 注射至左後肢背部於腳掌中心之皮下空間。此注射產生發炎，伴隨有浮腫及發紅，還有痛覺過敏，這種現象在 24 小時內完全顯現且穩定地維持數週。為了評估痛覺過敏之程度，將動物放置於玻璃表面且將熱源聚焦於受影響之腳掌的足底表面上。記錄

開始加熱至動物縮回腳掌之時間。腳掌縮回潛伏期(PWL)相對於未經處理之動物的時間縮短，則表示痛覺過敏狀態。

通常，實驗係由5組所組成。一組係未經處理組，作為基線對照組。另外4組接受FCA注射。4組中一組作為媒劑對照組，其他組則接受藥物處理。

藥物或媒劑係於接種FCA之後的24小時投藥。將大鼠置回其原來之籠中經30分鐘，之後置於足底試驗裝置上再歷經30分鐘，使之適應。投予投藥後之總試驗時間係以Tmax為基準。逆轉效果(熱病覺過敏)的程度係由藥物使其回復至正常水準(未經處理之PWL)的能力來測量。

統計顯著性係於原始數據上使用單因子ANOVA，之後進行事後比較分析法(post-hoc)Holm-Sidak t-試驗而決定。統計顯著性之水準係設定於 $p \leq 0.05$ 。原始數據係使用下式規度化： $\% \text{抗-痛覺過敏} = (\text{PWL}(\text{投藥}) - \text{PWL}(\text{媒劑})) / (\text{PWL}(\text{未經處理}) - \text{PWL}(\text{媒劑})) \times 100$ 。數據係以平均值 $\pm \text{SEM}$ 表示。

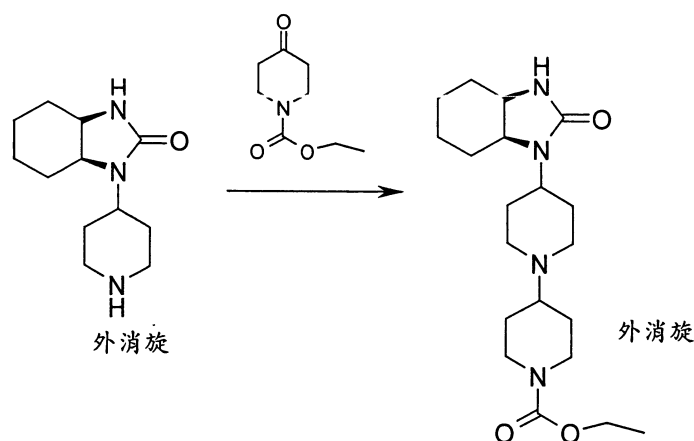
含有預定比例(例如0.64:1)之本發明化合物及嗎啡的組合可使用此模型測試。組合藥物可經皮下、經口或其組合方式同時或依序投藥於大鼠。該組合之結果(以ED₅₀表示)可與單僅使用相同或類似劑量範圍之本發明化合物及嗎啡所得的結果比較。若該組合之ED₅₀明顯低於基於單僅使用本發明化合物及嗎啡測得ED₅₀所計算之理論ED₅₀，則顯示該組合有協同性。

【實施方式】

實施例

藉由以下描述用以製備、純化、分析及生物學試驗本發明化合物之方法且不限制本發明的實施例來更詳細的描述本發明。

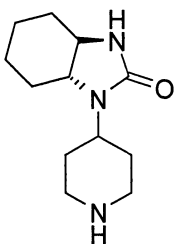
實施例 1. 4-[(順(+/-))-2-側氧基八氫-1H-苯并咪唑-1-基]-1,4'-聯六氫吡啶-1'-甲酸乙酯



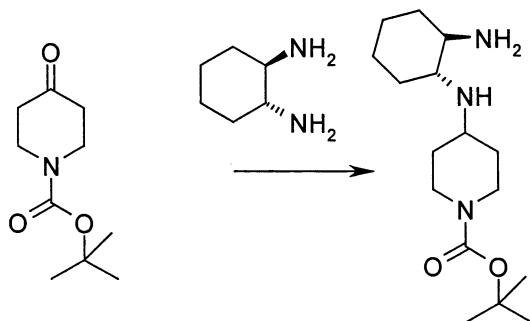
外消旋(順)-1-六氫吡啶-4-基八氫-2H-苯并咪唑-2-酮 TFA 鹽 (130 毫克, 0.40 毫莫耳) 於二氯甲烷 (4 毫升) 中之溶液中添加乙酸 (120 微升), 之後添加 4-側氧基六氫吡啶-1-甲酸乙酯 (120 微升) 及 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (250 毫克) 且混合物於 45°C 攪拌隔夜。混合物隨後以飽和 NaHCO_3 溶液中止反應, 隨之於二氯甲烷中稀釋。添加 1N NaOH 且水相以二氯甲烷萃取數次。將結合之有機相乾燥且於真空中濃縮。化合物以高 pH 製備用 LCMS 純化產生標題化合物 (25 毫克)。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿- D): δ ppm 1.09 - 1.19 (m, 1 H), 1.23 (t,

$J=7.16$ Hz, 3 H), 1.29 - 1.46 (m, 3 H), 1.45 - 1.91 (m, 12 H), 2.13 - 2.32 (m, 2 H), 2.33 - 2.46 (m, 1 H), 2.62 - 2.77 (m, 2 H), 2.88 (d, $J=12.69$ Hz, 1 H), 2.93 (d, $J=11.13$ Hz, 1 H), 3.45 - 3.60 (m, 2 H), 3.60 - 3.74 (m, 1 H), 4.09 (q, $J=7.16$ Hz, 2 H), 4.12 - 4.30 (m, 2 H). ^{13}C NMR (101 MHz, 氯仿- D): δ ppm 14.57 (s, 1 C), 19.63 (s, 1 C), 20.56 (s, 1 C), 26.26 (s, 1 C), 27.30 (s, 1 C), 42.38 (s, 1 C), 48.43 (s, 1 C), 51.86 (s, 1 C), 61.77 (s, 1 C), 63.92 (s, 1 C), 154.92 (s, 1 C), 162.48 (s, 1 C). MS: (M+1) 379.3

中間物 1: (3aR,7aR)-1-六氫吡啶-4-基八氫-2H-苯并咪唑-2-酮



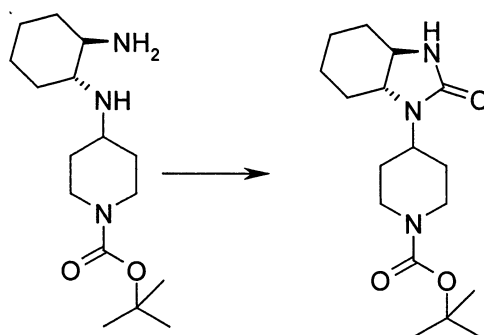
步驟 A: 4-{[(1R,2R)-2-氨基環己基]胺基}六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯之製備



(1R,2R)-環己烷二胺(20克, 175毫莫耳)及三乙醯氧硼氫化鈉(25克, 120毫莫耳)於二氯甲烷(550毫升)中之混合物

以 45 分鐘逐滴添加 4-側氧基六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯 (18.4 克, 92 毫莫耳) 於二氯甲烷 (800 毫升) 中之溶液且於室溫攪拌隔夜。碳酸氫鈉之水溶液 (5%, 200 毫升) 添加於該反應混合物, 分層且水層以二氯甲烷 (2x150 毫升) 萃取。結合之有機層以 MgSO_4 乾燥, 過濾並於真空中濃縮, 產生粗製產物, 其藉乾式管柱真空層析純化, 產生標題化合物之淡黃色油 (18.0 克, 66%)。 ^1H NMR (300 MHz, 甲醇- D_4): δ ppm 3.99 (td, $J=13.3, 3.3\text{Hz}$, 2H), 2.95-2.70 (m, 3H), 2.40-2.15 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 1.95-1.85 (m, 2H), 1.85-1.65 (m, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.95-1.35 (m, 6H)

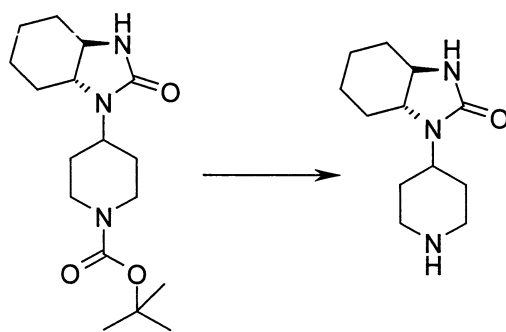
步驟 B: 4-[(3aR,7aR)-2-側氧基八氫-1H-苯并咪唑-1-基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯之製備



三光氣 (7.2 克, 24.2 毫莫耳) 於二氯甲烷 (300 毫升) 中之溶液以 1 小時之時間逐滴添加 4-{[(1R,2R)-2-胺基環己基]胺基}六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯 (18 克, 60 毫莫耳) 及三乙基胺於二氯甲烷 (600 毫升) 中之溶液且於室溫攪拌歷經 22 小時。添加附加量之三光氣 (8 克) 及三乙基胺 (13 毫升) 且於室溫攪拌歷經另外 22 小時。氫氧化鈉水溶液 (0.5N 200 毫升) 添加於該反應混合物, 分層且水層以二氯甲烷 (2x100 毫升)

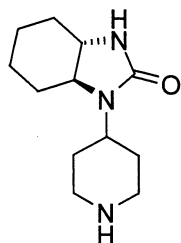
萃取。結合之有機層以 Na_2SO_4 乾燥，過濾並於真空中濃縮，產生粗製產物，其以二乙醚(80毫升)濕磨，產生標題化合物之白色固體(11.1克，56%)。 ^1H NMR (300 MHz, 甲醇- D_4): δ ppm 4.25-4.05 (m, 2H), 3.80-3.65 (m, 1H), 3.10-2.90 (m, 2H), 2.85-2.65 (m, 2H), 2.20-1.90 (m, 2H), 1.90-1.55 (m, 4H), 1.55-1.30 (m, 11H)

步驟 C: (3aR,7aR)-1-六氫吡啶-4-基八氫-2H-苯并咪唑-2-酮之製備

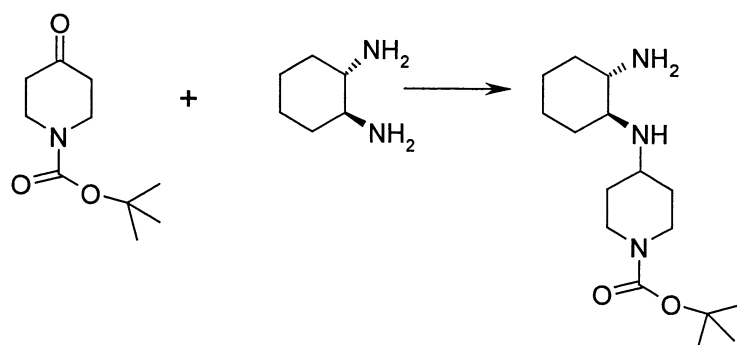


(3aR,7aR)-1-六氫吡啶-4-基八氫-2H-苯并咪唑-2-酮(11.1克，34.3毫莫耳)於鹽酸(70毫升，於異丙醇中5N)且於甲醇(150毫升)中之溶液於室溫攪拌隔夜。混合物於真空中濃縮產生標題化合物之淡黃色固體(8.9克，100%)。 ^1H NMR (300 MHz, 甲醇- D_4): δ ppm 3.73 (tt, $J=12.3, 4.1\text{Hz}$, 1H), 3.55-3.40 (m, 2H), 3.15-2.95 (m, 4H), 2.40-1.70 (m, 8H), 1.50-1.30 (m, 4H)。

中間物 2: (3aS,7aS)-1-六氫吡啶-4-基八氫-2H-苯并咪唑-2-酮

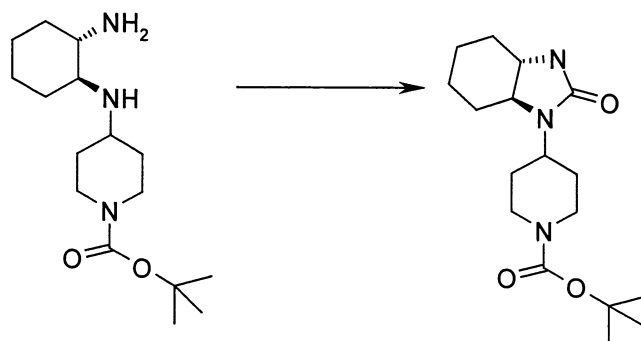


步驟A：4-{[(1S,2S)-2-胺基環己基]胺基}六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯之製備



(1S,2S)-環己烷-1,2-二胺(4克，35.08毫莫耳)於二氯甲烷(80毫升)中之溶液中添加4-側氧基六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯(3.49克，17.54毫莫耳)，之後為三乙醯氧基硼氫化鈉(11.15克，52.60毫莫耳)且於室溫攪拌歷經5小時。之後添加飽和碳酸氫鈉溶液(10毫升)且反應於二氯甲烷(100毫升)中稀釋。分相且水相以二氯甲烷(2x60毫升)萃取。結合之有機層以鹽水洗滌，乾燥並於真空中濃縮。粗製化合物以快速層析純化，產生標題化合物之黃色油(3.5克)。

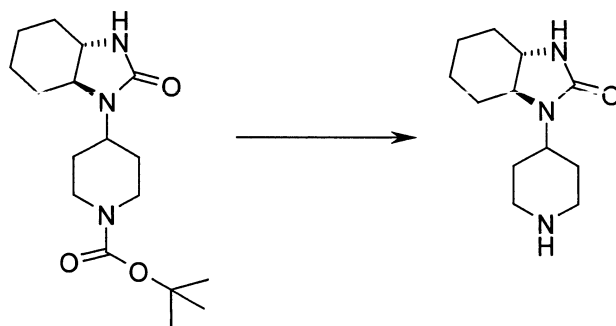
步驟B：4-(2-側氧基八氫-1H-苯并咪唑-1-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯之製備



4-{[(1S,2S)-2-胺基環己基]胺基}六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯(3.5克，11.78毫莫耳)於乙腈(70毫升)中之溶液添加1,1-

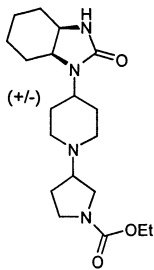
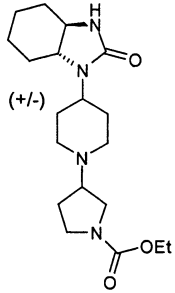
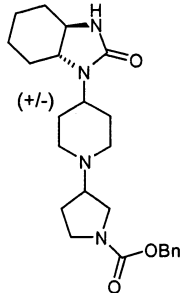
羰基二咪唑(2.2克, 13.58毫莫耳)且於室溫攪拌隔夜。於減壓下移除溶劑, 溶於二氯甲烷(200毫升)中且以1N NaOH(10毫升)洗滌。將有機相乾燥並於真空中濃縮。殘留物以二乙醚(15毫升)洗滌, 乾燥且不進一步純化而使用於後續步驟(3.3克)。MS (M+1): 324.24

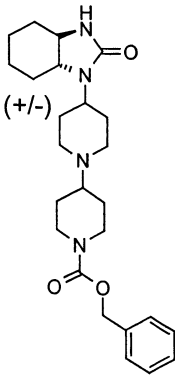
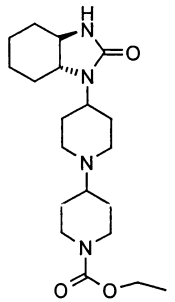
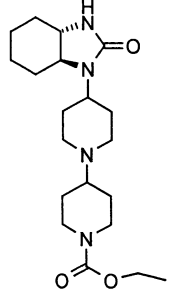
步驟C: (3aS,7aS)-1-六氫吡啶-4-基八氫-2H-苯并咪唑-2-酮之製備



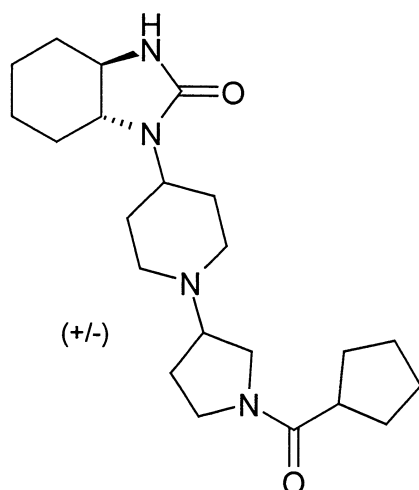
4-(2-側氧基八氫-1H-苯并咪唑-1-基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯(1克)於二氯甲烷(20毫升)中之溶液添加TFA (5毫升)且於室溫攪拌歷經1小時。於減壓下移除溶劑, 產生標題化合物之TFA鹽。該鹽隨之藉MP-碳酸鹽轉變成游離鹼且在無任何純化下使用。MS (M+1): 224.25

表1: 實施例2至7係經由如同實施例1之還原性胺化反應自對應之順-或反-1-六氫吡啶-4-基八氫-2H-苯并咪唑-2-酮(或自外消旋或鏡像異構上純之中間物, 中間物1及中間物2)開始製備

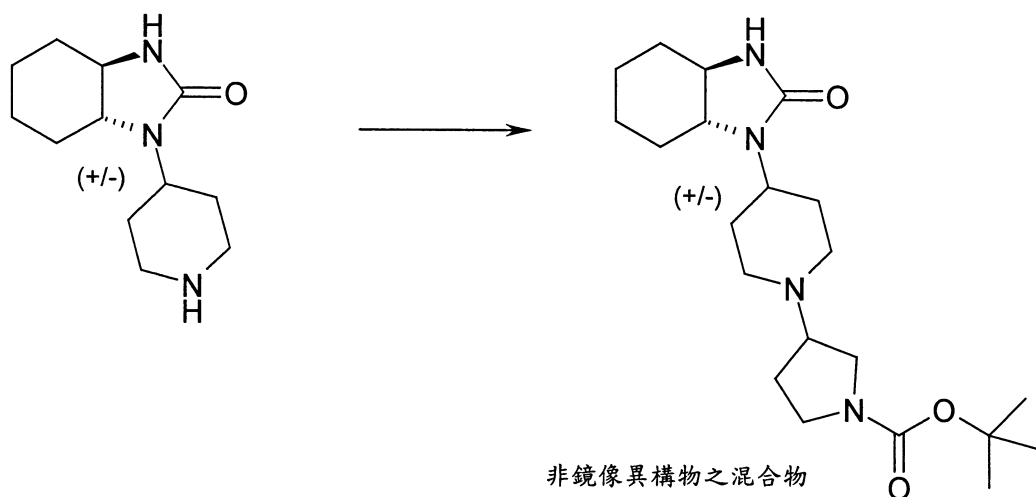
結構 (實施例)	名稱	數據
 (2)	3-{4-[(順(+/-))-2-側氧基 八氫-1H-苯并咪唑-1-基] 六氫吡啶-1-基}吡咯啉- 1-甲酸乙酯(混合物)	¹H NMR (400 MHz, 氯仿-D) : δ ppm 1.22 (t, J=7.13 Hz, 3 H), 1.10- 1.30 (m, 1 H), 1.29 - 1.43 (m, 1 H), 1.44 -1.95 (m, 10 H), 1.95 - 2.19 (m, 3 H), 2.63 - 2.95 (m, 2 H), 2.93 - 3.15 (m, 2 H), 3.20 - 3.35 (m, 1 H), 3.40 - 3.74 (m, 5 H), 4.09 (q, J=7.10 Hz, 2 H), 4.13-4.20 (m, 1H), 4.20 - 4.35 (m, 1 H)。 MS : 365.3 (M+1)。
 (3)	3-{4-[(反(+/-))-2-側氧基 八氫-1H-苯并咪唑-1-基] 六氫吡啶-1-基}吡咯啉- 1-甲酸乙酯(混合物)	¹H NMR (400 MHz, 氯仿-D) : δ ppm 1.23 (t, J=7.03 Hz, 3 H), 1.28 - 1.49 (m, 4 H), 1.58 - 1.89 (m, 7 H), 1.90 - 1.99 (m, 1 H), 1.99 - 2.14 (m, 3 H), 2.23 - 2.33 (m, 1 H), 2.65 - 3.16 (m, 6 H), 3.20 - 3.36 (m, 1 H), 3.45 - 3.86 (m, 3 H), 4.10 (q, J=7.03 Hz, 2 H), 4.44 - 4.60 (m, 1 H)。 MS : 365.3 (M+1)。
 (4)	3-{4-[(反(+/-))-2-側氧基 八氫-1H-苯并咪唑-1-基] 六氫吡啶-1-基}吡咯啉- 1-甲酸苄酯(混合物)	¹H NMR (400 MHz, 氯仿-D) : δ ppm 1.08 - 1.28 (m, 1 H), 1.31 - 1.45 (m, 1 H), 1.30 - 1.73 (m, 10 H), 1.73 - 1.88 (m, 3 H), 1.88 - 2.08 (m, 2 H), 2.09 - 2.33 (m, 2 H), 3.28 - 3.89 (m, 6 H), 4.14 (bs, 1 H), 4.00 - 4.24 (m, 1 H), 5.12 (s, 2 H), 7.24 - 7.44 (m, 5 H)。 MS : (M+1) 427.2。

 (5)	4-[-[(反(+/-))-2-側氧基八 氫-1H-苯并咪唑-1-基]- 1,4'-聯六氫吡啶-1'-甲酸 苄酯	¹H NMR (400 MHz, 氯仿-D) : δ ppm 1.07 - 1.26 (m, 1 H), 1.29 - 1.47 (m, 3 H), 1.46 - 1.92 (m, 12 H), 2.15 - 2.33 (m, 2 H), 2.35 - 2.49 (m, 1 H), 2.66 - 2.82 (m, 2 H), 2.91 (dd, <i>J</i>=20.41, 11.23 Hz, 2 H), 3.52 - 3.60 (m, 2 H), 3.52 - 3.70 (m, 1 H), 4.10- 4.35 (m, 2 H), 4.12 (s, 1 H), 5.10 (bs, 2 H) 7.27 - 7.38 (m, 5 H) ° MS : (M+1) 441.3 °
 (6)	4-[(3aR,7aR)-2-側氧基八 氫-1H-苯并咪唑-1-基]- 1,4'-聯六氫吡啶-1'-甲酸 乙酯	¹H NMR (400 MHz, 甲醇-D₄) : δ ppm 1.25 (t, <i>J</i>=7.13 Hz, 3 H) 1.32 - 1.50 (m, 4 H) 1.74 - 2.03 (m, 5 H) 2.13 (d, <i>J</i>=11.72 Hz, 2 H) 2.19 - 2.35 (m, 1 H) 2.36 - 2.51 (m, 1 H) 2.77 - 2.94 (m, 2 H) 2.93 - 3.07 (m, 2 H) 3.06 - 3.22 (m, 2 H) 3.35 - 3.49 (m, 1 H) 3.53 - 3.69 (m, 4 H) 3.60 - 3.67 (m, 1 H) 3.69 - 3.85 (m, 1 H) 4.11 (q, <i>J</i>=7.16 Hz, 2 H) 4.29 (d, <i>J</i>=13.28 Hz, 2 H) ° MS : (M+1) 379.3 °
 (7)	4-[(3aS,7aS)-2-側氧基八 氫-1H-苯并咪唑-1-基]- 1,4'-聯六氫吡啶-1'-甲酸 乙酯	¹H NMR (400 MHz, 甲醇-D₄) : δ ppm 1.25 (t, <i>J</i>=7.13 Hz, 3 H) 1.32 - 1.50 (m, 4 H) 1.74 - 2.03 (m, 5 H) 2.13 (d, <i>J</i>=11.72 Hz, 2 H) 2.19 - 2.35 (m, 1 H) 2.36 - 2.51 (m, 1 H) 2.77 - 2.94 (m, 2 H) 2.93 - 3.07 (m, 2 H) 3.06 - 3.22 (m, 2 H) 3.35 - 3.49 (m, 1 H) 3.53 - 3.69 (m, 4 H) 3.60 - 3.67 (m, 1 H) 3.69 - 3.85 (m, 1 H) 4.11 (q, <i>J</i>=7.16 Hz, 2 H) 4.29 (d, <i>J</i>=13.28 Hz, 2 H) ° MS : (M+1) 379.3 °

實施例 8 : (反(+/-))-1-{1-[1-(環戊基羰基)吡咯啉-3-基]六
氫吡啶-4-基}八氫-2H-苯并咪唑-2-酮

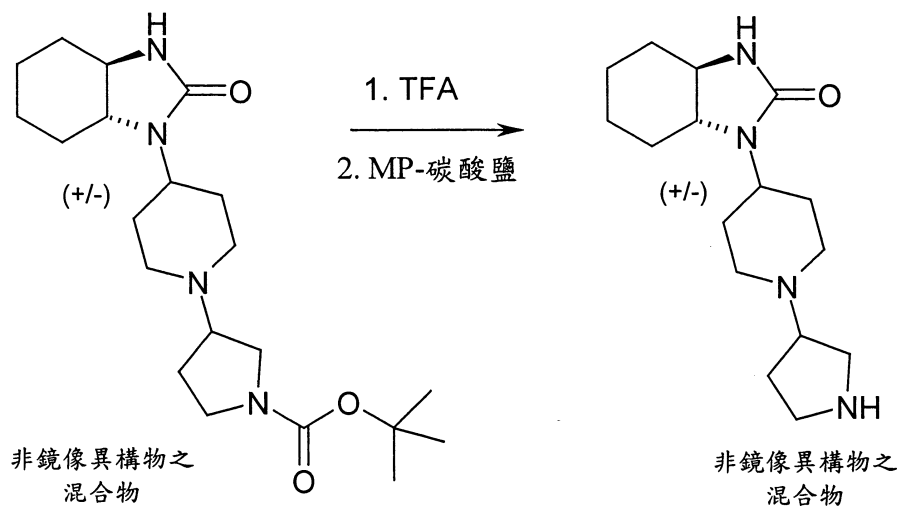


步驟 1：3-{4-[(反(+/-))-2-側氧基八氫-1H-苯并咪唑-1-基]六氫吡啶-1-基}吡咯啉-1-甲酸第三丁酯之製備



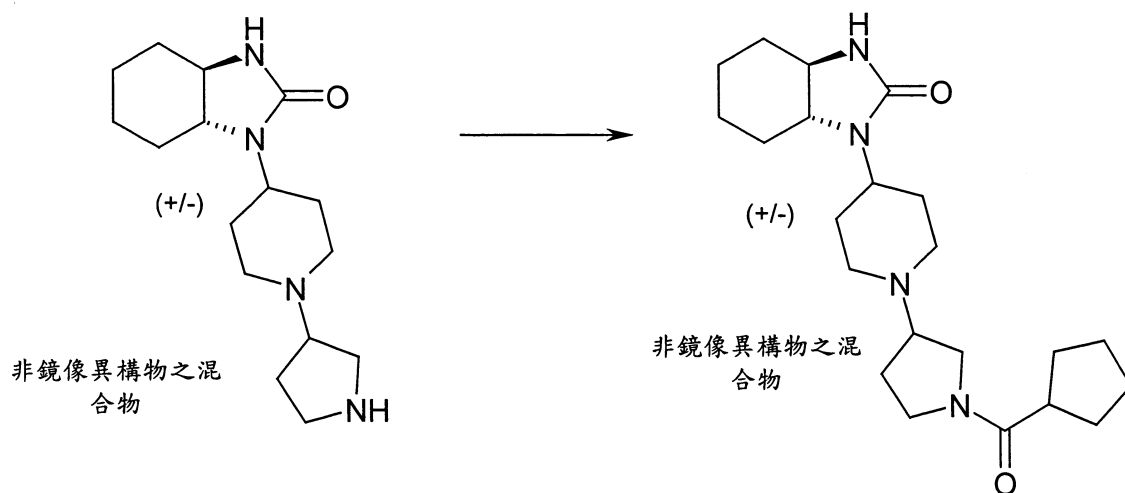
依循類似實施例1所述之方法，製備非鏡像異構物混合物形式之3-{4-[(反(+/-))-2-側氧基八氫-1H-苯并咪唑-1-基]六氫吡啶-1-基}吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(2.40克)。

步驟 2：3-{4-[(反(+/-))-2-側氧基八氫-1H-苯并咪唑-1-基]六氫吡啶-1-基}吡咯啉之製備



來自步驟1之粗製中間物(2.4克)溶解於二氯甲烷(10毫升)中且添加TFA (5毫升)。該反應混合物於室溫攪拌隔夜。移除溶劑及過量TFA，產生該TFA鹽(4.2克)標題化合物。該TFA鹽藉MP-碳酸鹽轉化成其游離鹼且以快速層析純化(MeOH/二氯甲烷)產生標題化合物(0.70克)。

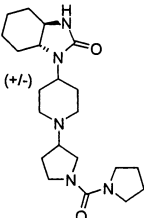
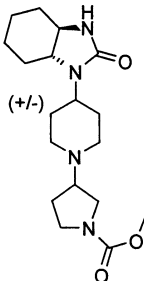
步驟3：(反(+/-))-1-{1-[1-(環戊基羰基)吡咯啉-3-基]六氫吡啶-4-基}八氫-2H-苯并咪唑-2-酮之製備

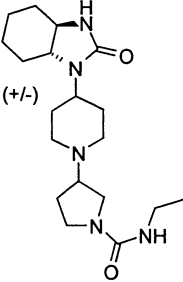
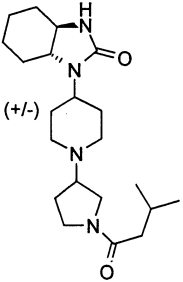
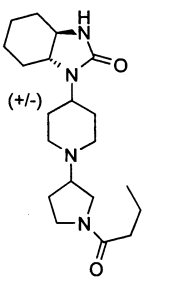


3-{4-[(反(+/-))-2-側氧基八氫-1H-苯并咪唑-1-基]六氫吡啶-1-基}吡咯啉(非鏡像異構物之混合物) (100毫克，0.34

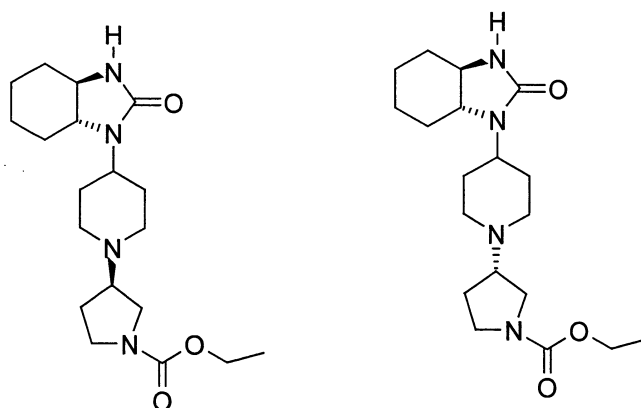
毫莫耳)於DMF中之溶液於室溫添加二異丙基乙基胺(0.16毫莫耳)、環戊基羧基氯(50微升)。反應於室溫攪拌隔夜且於真空中濃縮。殘留物溶解於二氯甲烷且以鹽水洗滌。移除溶劑產生粗製產物，其於高pH製備用HPLC上純化且轉化成HCl鹽，產生標題化合物之非鏡像異構物的混合物)(36毫克)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-D₄): δ ppm 1.27 - 1.52 (m, 4 H), 1.55 - 2.05 (m, 13 H), 2.23 - 2.38 (m, 3 H), 2.38 - 2.61 (m, 2 H), 2.83 - 3.08 (m, 3 H), 3.08 - 3.26 (m, 2 H), 3.32-3.37 (m, 1 H), 3.52 - 4.02 (m, 6 H), 3.65 (s, 1 H), 4.08 - 4.23 (m, 1 H)。MS: (M+1) 389.3。

表2：實施例9至13係如同實施例8步驟3所述之方法般製備

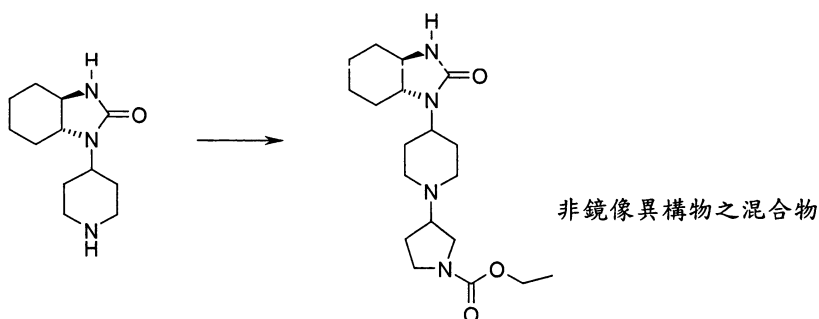
結構 (實施例)	名稱	數據
 (9)	(反(+/-))-1-{1-[1-(吡咯啶-1-基羰基)吡咯啶-3-基]六氫吡啶-4-基}八氫-2H-苯并咪唑-2-酮 (非鏡像異構物之混合物)	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-D ₄): δ ppm 1.28 - 1.50 (m, 4 H) 1.68 - 2.06 (m, 10 H) 2.11 - 2.35 (m, 3 H) 2.36 - 2.53 (m, 2 H) 2.92 - 3.08 (m, 2 H) 3.12 - 3.25 (m, 2 H) 3.32 - 3.75 (m, 12 H) 3.65 (s, 1 H) 3.76 - 3.91 (m, 3 H)。 MS: (M+1)。
 (10)	3-{4-[(反(+/-))-2-側氧基八氫-1H-苯并咪唑-1-基]六氫吡啶-1-基}吡咯啶-1-甲酸甲酯(非鏡像異構物之混合物)	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-D ₄) HCl鹽: δ ppm 1.29 - 1.52 (m, 4 H), 1.58 - 2.07 (m, 8 H), 2.10-2.35 (m, 4 H), 2.87 - 3.06 (m, 4 H), 3.07 - 3.21 (m, 2 H), 3.23 - 3.40 (m, 1 H), 3.57 (t, J=9.77 Hz, 1 H), 3.59 - 3.75 (m 2 H), 3.67 (s, 3 H)。 MS: (M+1)。

 (11)	<i>N</i>-乙基-3-[4-[-[(反(+/-))- (2-側氧基八氫-1<i>H</i>-苯并咪唑-1-基)六氫吡啶-1-基]吡咯啉-1-甲酯胺(非鏡像異構物之混合物)]	¹H NMR (400 MHz, 甲醇-D₄): δ ppm 1.13 (t, <i>J</i>=7.13 Hz, 3 H), 1.31 - 1.52 (m, 4 H), 1.73 - 2.06 (m, 5 H), 2.24 - 2.41 (m, 3 H), 2.40 - 2.57 (m, 2 H), 2.93 - 3.10 (m, 2 H), 3.12 - 3.28 (m, 2 H), 3.22 (q, <i>J</i>=7.23 Hz, 2 H), 3.33 - 3.46 (m, 1 H), 3.50 - 3.77 (m, 5 H), 3.77 - 4.03 (m, 3 H)。 MS : (M+1) 364.3。
 (12)	(反(+/-))-1-{1-[1-(3-甲基丁酯基)吡咯啉-3-基]六氫吡啶-4-基}八氫-2<i>H</i>-苯并咪唑-2-酮(非鏡像異構物之混合物)	¹H NMR (400 MHz, 甲醇-D₄) HCl 鹽 : δ ppm 0.87 - 1.03 (m, 6 H), 1.25 - 1.51 (m, 4 H), 1.69 - 2.04 (m, 5 H), 2.02 - 2.18 (m, 1 H), 2.17 - 2.40 (m, 5 H), 2.38 - 2.58 (m, 2 H), 2.89 - 3.07 (m, 2 H), 3.08 - 3.25 (m, 2 H), 3.34 (s, 1 H), 3.51 - 3.92 (m, 4 H), 3.65 (s, 1 H), 3.93 - 4.14 (m, 1 H)。 MS : (M+1) 377.3。
 (13)	(反(+/-))-1-[1-(1-丁酯基吡咯啉-3-基)六氫吡啶-4-基]八氫-2<i>H</i>-苯并咪唑-2-酮(非鏡像異構物之混合物)	¹H NMR (400 MHz, 甲醇-D₄): δ ppm 0.81 - 1.05 (m, 3 H), 1.27 - 1.51 (m, 4 H), 1.55 - 1.71 (m, 2 H), 1.73 - 2.06 (m, 5 H), 2.17 - 2.64 (m, 6 H), 2.90 - 3.10 (m, 2 H), 3.09 - 3.28 (m, 2 H), 3.52 - 4.16 (m, 9 H), 3.65 (s, 1 H)。 MS (M+1) : 363.3。

實施例 14 及 實施例 15 : (3*R*)- 3-[4-[(3*aR*,7*aR*)-2-側氧基-3*a*,4,5,6,7,7*a*-六氫-3*H*-苯并咪唑-1-基]-1-六氫吡啶基]吡咯啉-1-甲酸乙酯及 (3*S*)-3-[4-[(3*aR*,7*aR*)-2-側氧基-3*a*,4,5,6,7,7*a*-六氫-3*H*-苯并咪唑-1-基]-1-六氫吡啶基]吡咯啉-1-甲酸乙酯

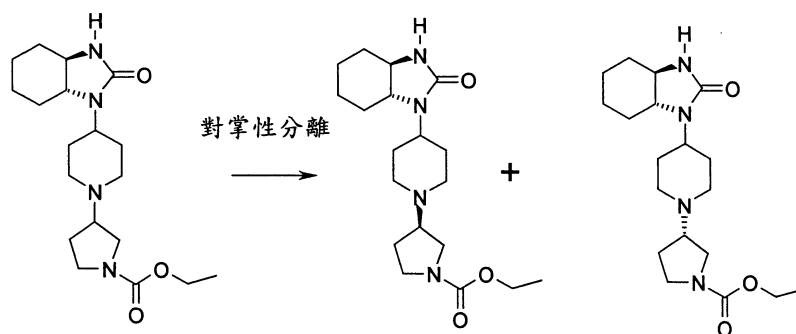


步驟 A：3-[4-[(3aR,7aR)-2-側氧基-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-1-基]-1-六氫吡啶基]吡咯啉-1-甲酸乙酯之製備



(3aR,7aR)-1-六氫吡啶-4-基八氫-2H-苯并咪唑-2-酮 TFA 鹽(400毫克，1.24毫莫耳)於二氯甲烷(10毫升)中之攪拌溶液中添加乙酸(0.35毫升，6.12毫莫耳)，3-側氧基吡咯啉-1-甲酸乙酯(0.35毫升，2.23毫莫耳)。添加三乙醯氧硼氫化鈉(0.8克，3.77毫莫耳)且混合物於室溫攪拌隔夜。該混合物以冰水中止反應，隨之以二氯甲烷(200毫升)稀釋並連續以1N NaOH (10毫升)，水(10毫升)及鹽水洗滌。於減壓下移除溶劑，殘留物以高pH製備用LCMS (乙腈/水)純化，產生兩非鏡像異構物之混合物(260毫克，58%)。

步驟 B：非鏡像異構物之分離



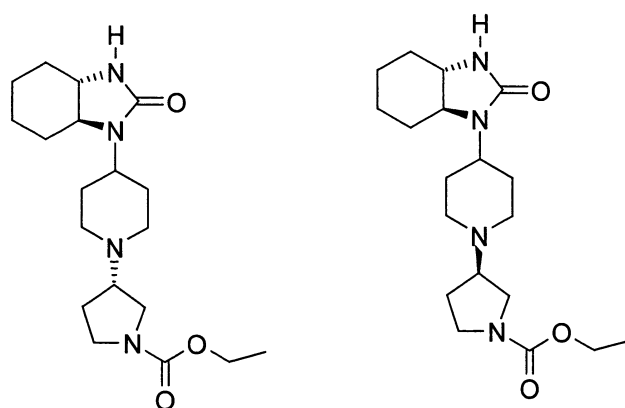
來自步驟A之兩非鏡像異構物係藉對掌性HPLC分離(OD管柱，40%異丙醇/60%己烷)產生標題化合物之純鏡像異構物(異構物1及異構物2)。

異構物1 (72毫克)：HPLC滯留時間= 6.33分鐘，K'：0.52(Chiralpak OD管柱，4.6 x 250毫米，40%異丙醇/60%己烷)。¹H NMR (400 MHz，氯仿-D)：δ ppm 1.21 (t, J=7.03 Hz, 3 H), 1.26 - 1.46 (m, 4 H), 1.52 - 1.86 (m, 6 H), 1.93 (d, J=10.74 Hz, 1 H), 1.96 - 2.13 (m, 4 H), 2.25 (d, J=10.74 Hz, 1 H), 2.60 - 2.80 (m, 1 H), 2.80 - 2.91 (m, 1 H), 2.90 - 3.03 (m, 3 H), 3.06 (q, J=9.57 Hz, 1 H), 3.17 - 3.34 (m, 1 H), 3.49 (t, J=9.67 Hz, 1 H), 3.52 - 3.64 (m, 1 H), 3.63 - 3.81 (m, 1 H), 4.08 (q, J=7.03 Hz, 2 H), 4.66 - 4.91 (m, 1 H)。MS (M+1)：365.3。

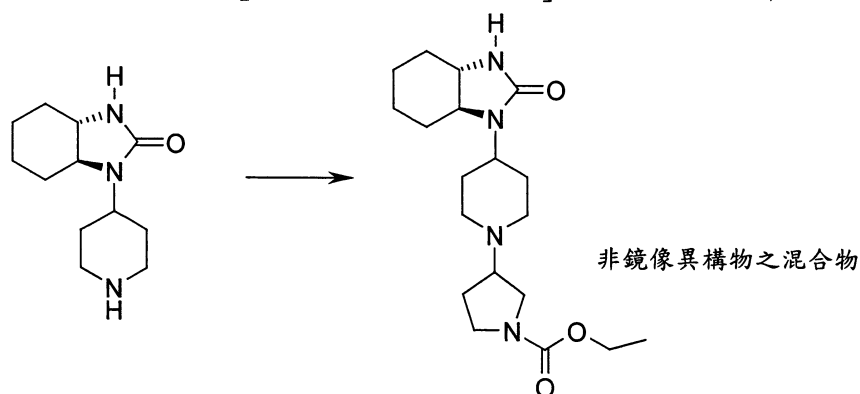
異構物2 (32毫克)：HPLC滯留時間=6.99分鐘，K'：0.68(Chiralpak OD管柱，4.6 x 250毫米，40%異丙醇/60%己烷)。¹H NMR (400 MHz，氯仿-D)：δ ppm 1.21 (t, J=7.03 Hz, 3 H), 1.26 - 1.46 (m, 4 H), 1.52 - 1.86 (m, 6 H), 1.93 (d, J=10.74 Hz, 1 H), 1.96 - 2.13 (m, 4 H), 2.25 (d, J=10.74 Hz, 1 H), 2.60 - 2.80 (m, 1 H), 2.80 - 2.91 (m, 1 H), 2.90 -

3.03 (m, 3 H), 3.06 (q, J=9.57 Hz, 1 H), 3.17 - 3.34 (m, 1 H), 3.49 (t, J=9.67 Hz, 1 H), 3.52 - 3.64 (m, 1 H), 3.63 - 3.81 (m, 1 H), 4.08 (q, J=7.03 Hz, 2 H), 4.66 - 4.91 (m, 1 H)。MS (M+1) : 365.3。

實施例 16 及 實施例 17 : (3R)-[4-[(3aS,7aS)-2-側氧基-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-1-基]-1-六氫吡啶基]吡咯啉-1-甲酸乙酯及 (3S)-[4-[(3aS,7aS)-2-側氧基-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-1-基]-1-六氫吡啶基]吡咯啉-1-甲酸乙酯



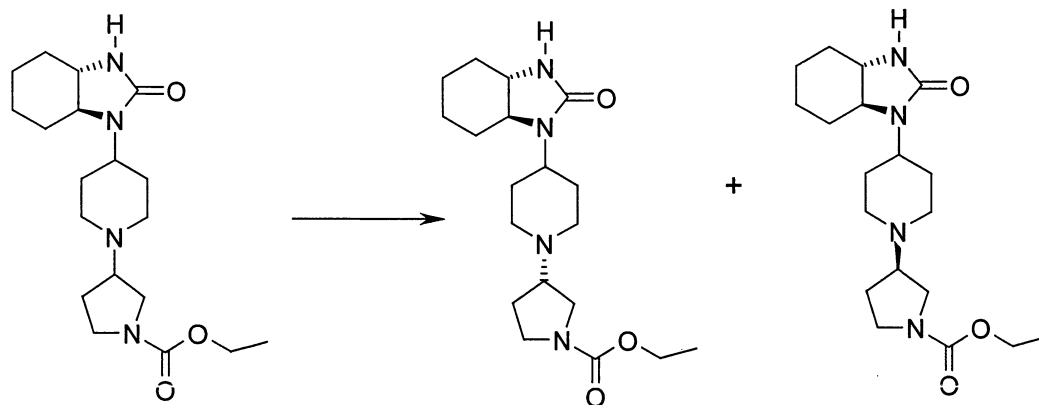
步驟 A : 3-[4-[(3aS,7aS)-2-側氧基-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-1-基]-1-六氫吡啶基]吡咯啉-1-甲酸乙酯之製備



依循類似實施例 14 及 實施例 15 之步驟 A 的方法，製備兩非鏡像異構物之混合物形式的 3-[4-[(3aS,7aS)-2-側氧基-

3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-1-基]-1-六氫吡啶基]吡咯啉-1-甲酸乙酯。

步驟B：非鏡像異構物之分離



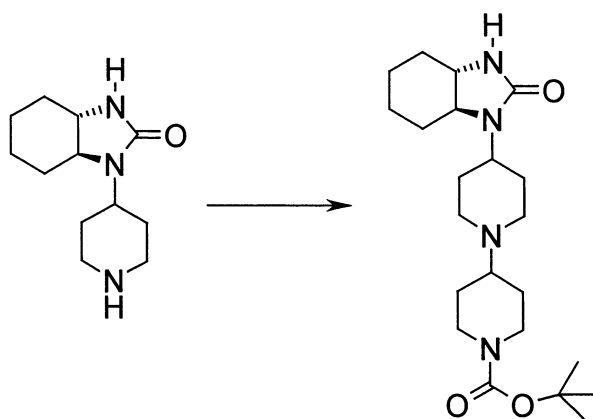
來自步驟A之兩非鏡像異構物係藉對掌性HPLC分離(OD管柱，30%異丙醇/70%己烷)產生標題化合物之純鏡像異構物(異構物1及異構物2)。

異構物1：HPLC滯留時間=9.05分鐘， K' ：2.34 (Chiralpak AD管柱，4.6x250毫米，30%異丙醇/70%己烷)。 ^1H NMR (400 MHz，氯仿- D)： δ ppm 1.21 (t, $J=7.13$ Hz, 3 H), 1.26 - 1.48 (m, 4 H), 1.58 - 1.87 (m, 7 H), 1.93 (d, $J=10.55$ Hz, 1 H), 1.99 - 2.13 (m, 3 H), 2.25 (d, $J=10.94$ Hz, 1 H), 2.65 - 2.79 (m, 1 H), 2.79 - 2.89 (m, 1 H), 2.91 - 3.13 (m, 4 H), 3.16 - 3.34 (m, 1 H), 3.49 (t, $J=10.45$ Hz, 1 H), 3.53 - 3.64 (m, 1 H), 3.65 - 3.83 (m, 1 H), 4.08 (q, $J=7.10$ Hz, 2 H), 4.77 (s, 1 H)。MS ($M+1$)：365.3

異構物2：HPLC滯留時間=14.41分鐘， K' ：1.18 (Chiralpak OD管柱，4.6 x 250毫米，管柱30%異丙醇/70%

己烷)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-D) : δ ppm 1.22 (t, $J=7.13$ Hz, 3 H), 1.25 - 1.47 (m, 4 H), 1.56 - 1.87 (m, 7 H), 1.93 (d, $J=10.74$ Hz, 1 H), 1.97 - 2.16 (m, 3 H), 2.26 (d, $J=10.74$ Hz, 1 H), 2.65 - 2.81 (m, 1 H), 2.82 - 2.91 (m, 1 H), 2.91 - 3.02 (m, 3 H), 3.07 (q, $J=9.57$ Hz, 1 H), 3.21 - 3.35 (m, 1 H), 3.39 - 3.64 (m, 1 H), 3.65 - 3.85 (m, 2 H), 4.09 (q, $J=7.10$ Hz, 2 H), 4.74 (s, 1 H)。MS (M+1) : 365.3

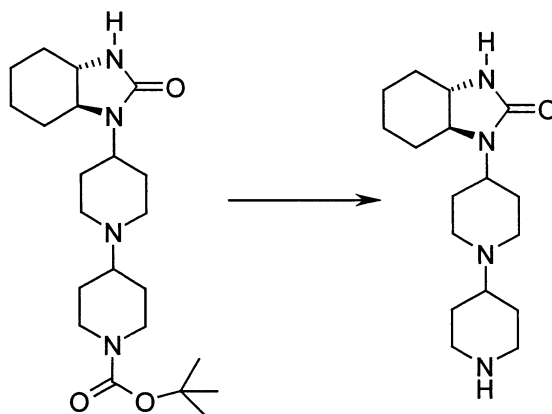
實施例18：4-[4-[(3aS,7aS)-2-側氧基-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-1-基]-1-六氫吡啶基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯



(3aS,7aS)-1-六氫吡啶-4-基八氫-2H-苯并咪唑-2-酮之HCl鹽(2克, 7.72毫莫耳)溶解於MeOH (30毫升)中且添加MP碳酸鹽(12克)。混合物於室溫攪拌一小時且隨之過濾並於真空中濃縮, 產生白色固體。前述游離鹼及4-側氧基六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯(1.8克, 9.04毫莫耳)於MeOH (40毫升)中之攪拌溶液中添加氰基硼氫化鈉(1克, 14.49毫莫耳)及氯化鋅(0.73克, 5.36毫莫耳)於MeOH (20毫升)中之溶液。形成之溶液於室溫攪拌隔夜, 之後於真空中濃縮。添加1 N NaOH溶液且水相以二氯甲烷萃取數次。結合之有機

相以鹽水洗滌，乾燥且之後於真空中濃縮。殘留物使用快速層析純化(線性梯度係自二氯甲烷中之1至12%甲醇)，產生所需化合物之白色固體(2克，88%)。¹H NMR (400 MHz，氯仿-*D*)：δ ppm 1.21 - 1.49 (m, 4 H), 1.41 (s, 9 H), 1.57 - 1.67 (m, 1 H), 1.66 - 1.84 (m, 7 H), 1.93 (d, *J*=11.13 Hz, 1 H), 2.05 - 2.32 (m, 5 H), 2.29 - 2.43 (m, 1 H), 2.53 - 2.71 (m, 2 H), 2.76 - 3.05 (m, 4 H), 3.56 - 3.79 (m, 1 H), 3.90 - 4.24 (m, 2 H), 4.76 (s, 1 H)。MS (*M*+1)：407.3

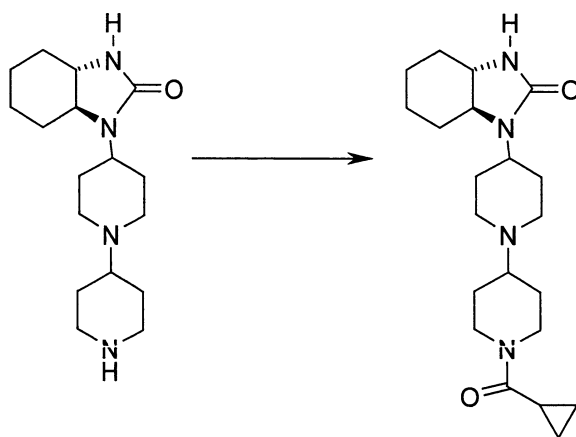
實施例 19：(3a*S*,7a*S*)-1-[1-(4-六氫吡啶基)-4-六氫吡啶基]-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3*H*-苯并咪唑-2-酮



4-(2-側氧基八氫-1*H*-苯并咪唑-1-基)-1,4'-聯六氫吡啶-1'-甲酸第三丁酯(1.2克，2.95毫莫耳)溶解於4*M* HCl之二噁烷溶液(15毫升)與水(5毫升)之混合物中。混合物於室溫攪拌1小時，之後於真空中濃縮，產生標題化合物之白色固體(0.7克)。¹H NMR (400 MHz，氯仿-*D*)游離鹼：δ ppm 1.22 - 1.53 (m, 5 H), 1.49 - 1.69 (m, 1 H), 1.69 - 1.88 (m, 7 H), 1.94 (m, 1 H), 2.04 - 2.52 (m, 6 H), 2.60 (t, *J*=11.33 Hz,

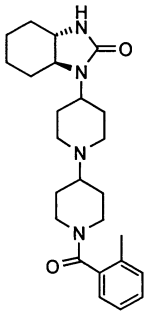
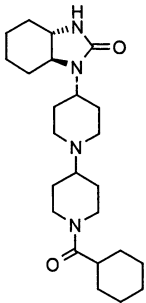
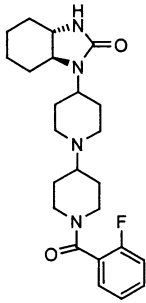
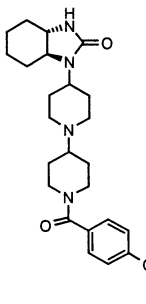
2 H), 2.82 - 3.09 (m, 4 H), 3.17 (d, J=12.89 Hz, 2 H), 3.59 - 3.88 (m, 1 H), 4.47 - 4.68 (m, 1 H)。MS (M+1): 307.3。

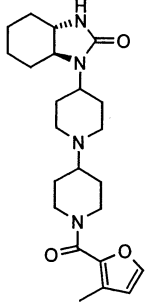
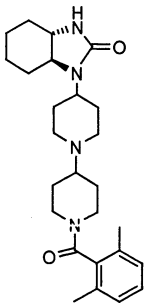
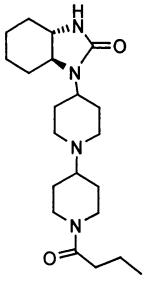
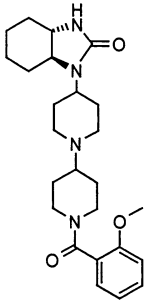
實施例 20： (3a*S*,7a*S*)-1-[1-[1-(環丙烷羰基)-4-六氫吡啶基]-4-六氫吡啶基]-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3*H*-苯并咪唑-2-酮

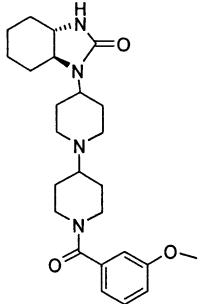
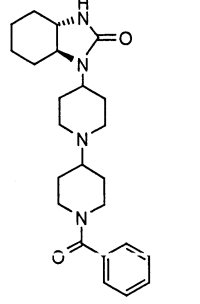
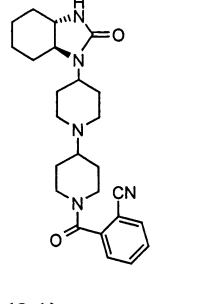
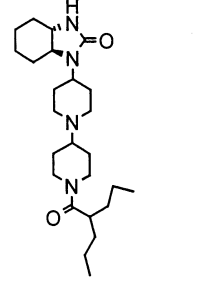


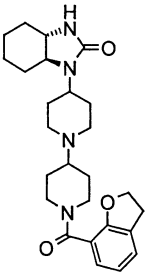
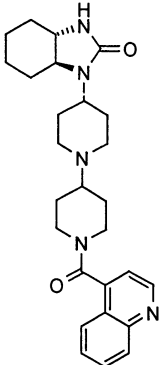
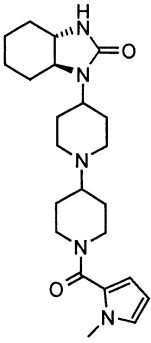
(3a*S*,7a*S*)-1-(1,4'-聯六氫吡啶-4-基)八氫-2*H*-苯并咪唑-2-酮·2 HCl (0.2克, 0.53毫莫耳)於DMF (10毫升)中之混合物於室溫添加二異丙基乙基胺(0.28毫升, 1.61毫莫耳)及環丙烷甲酸(0.06毫升, 0.75毫莫耳)。混合物隨後經超音波振盪以幫助溶解起始物質。之後添加HATU (0.2克, 0.53毫莫耳)且反應於室溫攪拌。於減壓下移除溶劑。殘留物溶解於二氯甲烷(80毫升)且混合物以1*N* NaOH(10毫升), 鹽水(5毫升)洗滌且於真空中濃縮。粗製產物以高pH製備用LCMS純化, 產生標題化合物, 其轉化成其HCl鹽(0.15克, 69%)。

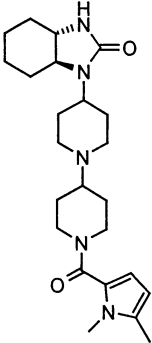
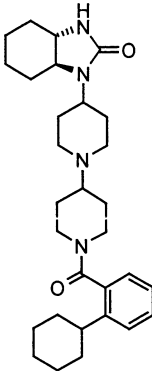
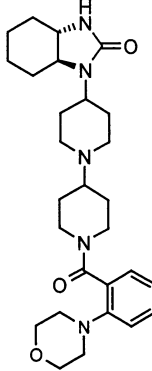
實施例 21至 47： 實施例 21至 47係經由HATU偶合方法如同實施例 20自 (3a*S*,7a*S*)-1-(1,4'-聯六氫吡啶-4-基)八氫-2*H*-苯并咪唑-2-酮(或為游離鹼形式或鹽形式)及對應之羧酸開始製備

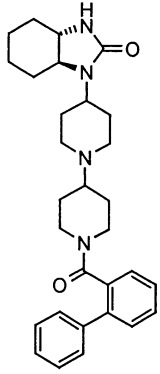
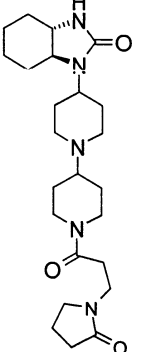
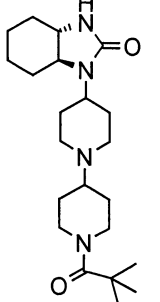
結構 (實施例)	名稱	數據
 (21)	(3aS,7aS)-1-[1-[1-(2-甲基苄醯基)-4-六氫吡啶基]-4-六氫吡啶基]-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-2-酮	¹H NMR (400 MHz, 氯仿-D) : δ ppm 1.19 - 1.51 (m, 6 H), 1.53 - 1.80 (m, 7 H), 1.79 - 1.94 (m, 2 H), 2.06 - 2.31 (m, 3 H), 2.19 (s, 3 H), 2.32 - 2.53 (m, 1 H), 2.68 (t, $J=12.30$ Hz, 1 H), 2.77 - 3.00 (m, 5 H), 3.42 (d, $J=13.87$ Hz, 1 H), 3.55 - 3.75 (m, 1 H), 4.76 (d, $J=12.11$ Hz, 1 H), 5.11 (s, 1 H), 6.98 - 7.24 (m, 4 H)。 MS (M+1) : 425.3。
 (22)	(3aS,7aS)-1-[1-[1-(環己烷羰基)-4-六氫吡啶基]-4-六氫吡啶基]-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-2-酮	¹H NMR (400 MHz, 氯仿-D) : δ ppm 1.16 - 1.56 (m, 11 H), 1.59 - 1.99 (m, 14 H), 2.12 - 2.33 (m, 3 H), 2.38 - 2.53 (m, 3 H), 2.83 - 3.05 (m, 5 H), 3.65 - 3.79 (m, 1 H), 3.94 (d, $J=15.43$ Hz, 1 H), 4.58 (s, 1 H), 4.65 (d, $J=13.48$ Hz, 1 H)。 MS (M+1) : 417.3。
 (23)	(3aS,7aS)-1-[1-[1-(2-氟苄醯基)-4-六氫吡啶基]-4-六氫吡啶基]-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-2-酮	¹H NMR (400 MHz, 氯仿-D) : δ ppm 1.18 - 1.45 (m, 5 H), 1.45 - 1.58 (m, 1 H), 1.59 - 1.83 (m, 7 H), 1.85 - 1.97 (m, 2 H), 2.14 - 2.32 (m, 3 H), 2.48 (t, $J=11.03$ Hz, 1 H), 2.73 (t, $J=12.21$, 1 H), 2.82 - 3.10 (m, 5 H), 3.56 (d, $J=13.48$ Hz, 1 H), 3.64 - 3.78 (m, 1 H), 4.64 - 4.87 (m, 2 H), 6.93 - 7.10 (m, 1 H), 7.11 - 7.21 (m, 1 H), 7.27 - 7.43 (m, 2 H)。 MS (M+1) : 429.3。
 (24)	(3aS,7aS)-1-[1-[1-(4-甲氧基苄醯基)-4-六氫吡啶基]-4-六氫吡啶基]-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-2-酮	¹H NMR (400 MHz, 甲醇-D₄) : δ ppm 1.24 - 1.57 (m, 5 H), 1.57 - 2.04 (m, 11 H), 2.19 - 2.42 (m, 3 H), 2.65 (t, $J=11.52$ Hz, 1 H), 2.80 - 3.18 (m, 7 H), 3.55 - 3.71 (m, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 4.53 - 4.72 (m, 1 H), 6.98 (d, $J=7.42$ Hz, 2 H), 7.37 (d, $J=7.42$ Hz, 2 H)。 MS (M+1) : 441.3。

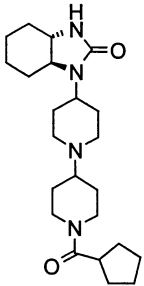
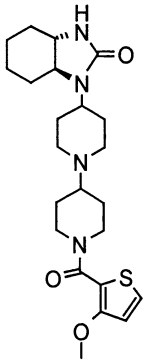
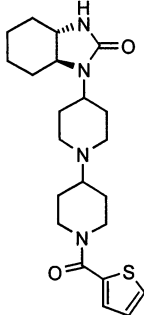
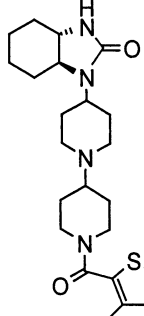
 (25)	(3aS,7aS)-1-[1-[1-(3- 甲基咪喃-2-羰基)-4- 六氢吡啶基]-4- 六氢吡啶基]-3a,4,5,6,7,7a- 六氢-3H- 苯并咪唑-2-酮	¹H NMR (400 MHz, 氯仿-D) : δ ppm 1.17 - 1.56 (m, 5 H), 1.56 - 1.88 (m, 9 H), 1.92 (d, $J=10.55$ Hz, 1 H), 2.19 (s, 3 H), 2.19 - 2.34 (m, 3 H), 2.41 - 2.56 (m, 1 H), 2.60 - 3.02 (m, 7 H), 3.60 - 3.77 (m, 1 H), 4.15 - 4.63 (m, 1 H), 4.89 (s, 1 H), 6.26 (s, 1 H), 7.24 - 7.35 (m, 1 H)。 MS (M+1) : 415.3。
 (26)	(3aS,7aS)-1-[1-[1-(2,6- 二甲基苄醯基)-4- 六氢吡啶基]-4- 六氢吡啶基]-3a,4,5,6,7,7a- 六氢-3H- 苯并咪唑-2-酮	¹H NMR (400 MHz, 甲醇-D₄)-HCl 盐 : δ ppm 1.27 - 1.57 (m, 6 H), 1.56 - 1.67 (m, 1 H), 1.67 - 1.75 (m, 1 H), 1.74 - 2.02 (m, 6 H), 2.06 (d, $J=12.50$ Hz, 1 H), 2.17 (s, 3 H), 2.21 - 2.36 (m, 3 H), 2.28 (s, 3 H), 2.55 - 2.66 (m, 1 H), 2.77 - 2.90 (m, 1 H), 2.88 - 3.14 (m, 5 H), 3.36 - 3.46 (m, 1 H), 3.54 - 3.71 (m, 1 H), 4.81 (d, $J=15.23$ Hz, 1 H), 6.96 - 7.14 (m, 2 H), 7.13 - 7.24 (m, 1 H)。 MS (M+1) : 439.1。
 (27)	(3aS,7aS)-1-[1-[1-(1- 丁醯基-4- 六氢吡啶基)-4- 六氢吡啶基]-3a,4,5,6,7,7a- 六氢-3H- 苯并咪唑-2-酮	¹H NMR (400 MHz, 氯仿-D) : δ ppm 0.94 (t, $J=7.32$ Hz, 3 H), 1.24 - 1.49 (m, 6 H), 1.52 - 1.68 (m, 3 H), 1.68 - 1.86 (m, 7 H), 1.94 (d, $J=10.94$ Hz, 1 H), 2.14 - 2.35 (m, 5 H), 2.39 - 2.56 (m, 2 H), 2.82 - 3.05 (m, 5 H), 3.62 - 3.78 (m, 1 H), 3.88 (d, $J=13.28$ Hz, 1 H), 4.61 (m, 2 H)。 MS (M+1) : 377.3。
 (28)	(3aS,7aS)-1-[1-[1-(2- 甲氧基苄醯基)-4- 六氢吡啶基]-4- 六氢吡啶基]-3a,4,5,6,7,7a- 六氢-3H- 苯并咪唑-2-酮	¹H NMR (400 MHz, 氯仿-D) : δ ppm 1.17 - 1.57 (m, 5 H), 1.56 - 2.02 (m, 9 H), 2.11 - 2.34 (m, 3 H), 2.41 - 2.53 (m, 1 H), 2.59 - 2.78 (m, 1 H), 2.77 - 3.07 (m, 5 H), 3.32 - 3.44 (m, 1 H), 3.49 (d, $J=13.48$ Hz, 1 H), 3.59 - 3.75 (m, 1 H), 3.78 (d, $J=7.62$ Hz, 3 H), 4.69 - 4.88 (m, 2 H), 6.87 (d, $J=8.40$ Hz, 1 H), 6.91 - 6.98 (m, 1 H), 7.17 (d, $J=16.70$ Hz, 1 H), 7.26 - 7.36 (m, 1 H)。 MS (M+1) : 441.1。

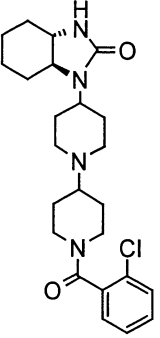
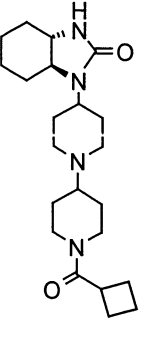
 (29)	(3aS,7aS)-1-[1-[1-(3- 甲 氧基苄酰基)-4-六氢吡 啶基]-4-六氢吡啶基]- 3a,4,5,6,7,7a- 六 氢 -3H- 苯并咪唑-2-酮	¹H NMR (400 MHz, 氯仿-D) : δ ppm 1.26 - 1.58 (m, 5 H), 1.58 - 2.01 (m, 9 H), 2.11 - 2.35 (m, 3 H), 2.42 - 2.56 (m, 1 H), 2.63 - 2.83 (m, 1 H), 2.86 - 3.09 (m, 5 H), 3.63 - 3.95 (m, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 4.47 - 4.64 (m, 1 H), 4.66 - 4.83 (m, 1 H), 6.83 - 7.00 (m, 3 H), 7.18 - 7.34 (m, 1 H) 。 MS (M+1) : 441.3 。
 (30)	(3aS,7aS)-1-[1-(1- 苄 酰 基-4-六氢吡啶基)-4-六 氢吡啶基]-3a,4,5,6,7,7a- 六 氢 -3H-苯并咪唑-2-酮	HCl 鹽-¹H NMR (400 MHz, 甲醇- D₄) : δ ppm 1.28 - 1.57 (m, 5 H), 1.62 - 1.89 (m, 4 H), 1.89 - 2.13 (m, 4 H), 2.13 - 2.34 (m, 3 H), 2.35 - 2.53 (m, 1 H), 2.84 - 3.09 (m, 3 H), 3.09 - 3.25 (m, 3 H), 3.47 - 3.70 (m, 4 H), 3.69 - 3.83 (m, 1 H), 3.84 - 3.99 (m, 1 H), 7.27 - 7.58 (m, 5 H) 。 MS (M+1) : 411.2 。
 (31)	2-[4-[4-[(3aS,7aS)-2- 侧 氧基-3a,4,5,6,7,7a-六氢- 3H- 苯并咪唑-1-基]-1- 六氢吡啶基]六氢吡啶- 1-羰基]苄腈	HCl 鹽-¹H NMR (400 MHz, 甲醇- D₄) : δ ppm 1.30 - 1.54 (m, 5 H), 1.71 - 2.04 (m, 7 H), 2.05 - 2.47 (m, 5 H), 2.78 - 3.21 (m, 6 H), 3.40 - 3.68 (m, 4 H), 3.67 - 3.85 (m, 1 H), 7.43 - 7.98 (m, 4 H) 。 MS (M+1) : 436.3
 (32)	(3aS,7aS)-1-[1-[1-(2- 丙 基戊酰基)-4-六氢吡啶 基]-4-六氢吡啶基]- 3a,4,5,6,7,7a- 六 氢 -3H- 苯并咪唑-2-酮	¹H NMR (400 MHz, 甲醇-D₄) : δ ppm 0.80 - 1.00 (m, 6 H), 1.11 - 1.35 (m, 4 H), 1.32 - 1.48 (m, 6 H), 1.48 - 1.67 (m, 5 H), 1.75 - 1.89 (m, 2 H), 1.89 - 2.08 (m, 3 H), 2.13 - 2.33 (m, 4 H), 2.33 - 2.52 (m, 1 H), 2.64 (t, J=12.30 Hz, 1 H), 2.78 - 2.93 (m, 1 H), 2.91 - 3.06 (m, 2 H), 3.07 - 3.24 (m, 3 H), 3.40 - 3.54 (m, 1 H), 3.56 - 3.71 (m, 2 H), 3.70 - 3.85 (m, 1 H), 4.36 (d, J=13.67 Hz, 1 H), 4.79 (d, J=14.06 Hz, 1 H) 。 MS (M+1) : 433.5 。

 (33)	(3aS,7aS)-1-[1-[1-(2,3-二氢苯并呋喃-7-羰基)-4-六氢吡啶基]-4-六氢吡啶基]-3a,4,5,6,7,7a-六氢-3H-苯并咪唑-2-酮	¹H NMR (400 MHz, 甲醇-D₄): δ ppm 1.31 - 1.51 (m, 5 H), 1.65 - 2.30 (m, 11 H), 2.34 - 2.48 (m, 1 H), 2.75 - 2.90 (m, 1 H), 2.96 - 3.06 (m, 2 H), 3.06 - 3.20 (m, 2 H), 3.25 (t, $J=8.79$ Hz, 2 H), 3.40 - 3.54 (m, 1 H), 3.55 - 3.69 (m, 3 H), 3.68 - 3.87 (m, 2 H), 4.62 (t, $J=9.37$ Hz, 2 H), 4.82 (d, $J=12.89$ Hz, 1 H), 6.92 (t, $J=7.62$ Hz, 1 H), 7.12 (d, $J=7.03$ Hz, 1 H), 7.33 (d, $J=7.42$ Hz, 1 H). MS (M+1): 453.3.
 (34)	(3aS,7aS)-1-[1-[1-(喹啉-4-羰基)-4-六氢吡啶基]-4-六氢吡啶基]-3a,4,5,6,7,7a-六氢-3H-苯并咪唑-2-酮	¹H NMR (400 MHz, 氯仿-D): δ ppm 1.15 - 1.52 (m, 6 H), 1.55 - 1.87 (m, 10 H), 1.89 - 2.11 (m, 2 H), 2.40 - 2.62 (m, 1 H), 2.77 - 3.11 (m, 6 H), 3.38 (d, $J=13.28$ Hz, 1 H), 3.73 (s, 1 H), 4.47 (s, 1 H), 4.93 (t, $J=11.72$ Hz, 1 H), 7.27 - 7.36 (m, 1 H), 7.59 (q, $J=7.81$ Hz, 1 H), 7.71 - 7.90 (m, 2 H), 8.15 (d, $J=7.81$ Hz, 1 H), 8.95 (s, 1 H). MS (M+1): 462.3.
 (35)	(3aS,7aS)-1-[1-[1-(1-甲基吡咯-2-羰基)-4-六氢吡啶基]-4-六氢吡啶基]-3a,4,5,6,7,7a-六氢-3H-苯并咪唑-2-酮	¹H NMR (400 MHz, 氯仿-D): δ ppm 1.25 - 1.55 (m, 5 H), 1.57 - 1.72 (m, 3 H), 1.72 - 2.00 (m, 7 H), 2.12 - 2.36 (m, 3 H), 2.53 (t, $J=11.33$ Hz, 1 H), 2.79 - 3.10 (m, 6 H), 3.69 - 3.83 (m, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 4.43 (s, 1 H), 4.56 (d, $J=12.50$ Hz, 2 H), 6.04 - 6.10 (m, 1 H), 6.28 - 6.36 (m, 1 H), 6.68 (s, 1 H). MS (M+1): 414.2.

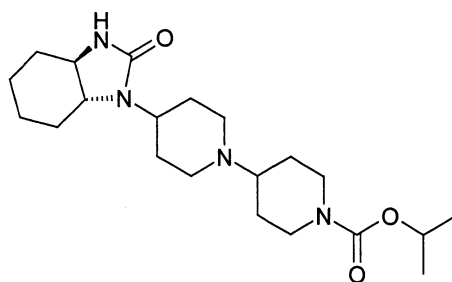
 (36)	(3aS,7aS)-1-[1-[1-(1,5-二甲基吡咯-2-羰基)-4-六氫吡啶基]-4-六氫吡啶基]-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-2-酮	¹H NMR (400 MHz, 氯仿-D) : δ ppm 1.11 - 1.57 (m, 6 H), 1.62 - 2.01 (m, 10 H), 2.23 (s, 3 H), 2.31 (d, J=10.16 Hz, 2 H), 2.52 (s, 1 H), 2.74 - 3.16 (m, 6 H), 3.63 (s, 3 H), 3.78 (s, 1 H), 4.48 (s, 1 H), 4.58 (d, J=12.89 Hz, 2 H), 5.85 (d, J=3.52 Hz, 1 H), 6.23 (d, J=3.52 Hz, 1 H)。 MS (M+1) : 428.3。
 (37)	(3aS,7aS)-1-[1-[1-(2-環己基苄醯基)-4-六氫吡啶基]-4-六氫吡啶基]-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-2-酮	¹H NMR (400 MHz, 甲醇-D₄) : δ ppm 1.18 - 1.46 (m, 10 H), 1.46 - 1.67 (m, 3 H), 1.67 - 2.08 (m, 12 H), 2.20 - 2.46 (m, 3 H), 2.53 (t, J=10.55 Hz, 1 H), 2.59 - 2.75 (m, 1 H), 2.82 (t, J=13.28 Hz, 1 H), 2.89 - 3.16 (m, 5 H), 3.48 (t, J=12.50 Hz, 1 H), 3.62 (t, J=12.11 Hz, 1 H), 4.77 (t, J=13.67 Hz, 1 H), 7.06 (d, J=7.03 Hz, 1 H), 7.11 - 7.18 (m, 1 H), 7.17 - 7.27 (m, J=7.42, 7.42 Hz, 1 H), 7.31 - 7.41 (m, 1 H)。 MS (M+1) : 493.3。
 (38)	(3aS,7aS)-1-[1-[1-(2-嗎啉-4-基苄醯基)-4-六氫吡啶基]-4-六氫吡啶基]-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-2-酮	¹H NMR (400 MHz, 氯仿-D) : δ ppm 1.14 - 1.61 (m, 4 H), 1.61 - 1.89 (m, 8 H), 1.89 - 2.03 (m, 2 H), 2.18 - 2.41 (m, 3 H), 2.44 - 2.64 (m, 1 H), 2.66 - 2.87 (m, 4 H), 2.88 - 3.14 (m, 4 H), 3.16 - 3.26 (m, 1H), 3.28 - 3.38 (m, 1 H), 3.38 - 3.50 (m, 1 H), 3.67 - 3.92 (m, 5 H), 4.47 (s, 1 H), 4.85 (t, J=11.72 Hz, 1 H), 6.95 - 7.12 (m, 2 H), 7.16 - 7.20 (7.26 - 7.30) (m, 1 H), 7.35 (t, J=7.81 Hz, 1 H) MS (M+1) : 496.3。

 (39)	(3aS,7aS)-1-[1-[1-(2- 苯基丙酰基)-4-六氢吡啶基]-4-六氢吡啶基]-3a,4,5,6,7,7a-六氢-3H-苯并咪唑-2-酮	¹H NMR (400 MHz, 氯仿-D) : δ ppm 0.82 - 0.99 (m, 1 H), 1.01 - 1.19 (m, 1 H), 1.21 - 1.46 (m, 4 H), 1.48 - 1.84 (m, 7 H), 1.84 - 1.96 (m, 1 H), 1.98 - 2.13 (m, 2 H), 2.16 - 2.34 (m, 3 H), 2.34 - 2.54 (m, 2 H), 2.60 (t, J=11.91 Hz, 1 H), 2.72 - 2.87 (m, 1 H), 2.87 - 3.03 (m, 2 H), 3.12 - 3.29 (m, 1 H), 3.54 - 3.74 (m, 1 H), 4.66 - 4.82 (m, 2 H), 7.19 - 7.46 (m, 8 H), 7.52 (d, J=7.81 Hz, 1 H)。 MS (M+1) : 487.3。
 (40)	(3aS,7aS)-1-[1-[1-[3-(2-側氧基吡咯啉-1-基)丙酰基]-4-六氢吡啶基]-4-六氢吡啶基]-3a,4,5,6,7,7a-六氢-3H-苯并咪唑-2-酮	HCl 鹽-¹H NMR (400 MHz, 甲醇-D₄) : δ ppm 1.32 - 1.52 (m, 5 H), 1.54 - 1.73 (m, 1 H), 1.73 - 2.03 (m, 6 H), 2.04 - 2.14 (m, 2 H), 2.14 - 2.27 (m, 2 H), 2.28 - 2.56 (m, 5 H), 2.57 - 2.84 (m, 3 H), 2.94 - 3.09 (m, 2 H), 3.10 - 3.25 (m, 3 H), 3.46 - 3.75 (m, 7 H), 3.77 - 3.93 (m, 1 H), 4.14 (d, J=13.67 Hz, 1 H), 4.67 (d, J=13.28 Hz, 1 H)。 MS (M+1) : 446.3。
 (41)	(3aS,7aS)-1-[1-[1-(2,2-二甲基丙酰基)-4-六氢吡啶基]-4-六氢吡啶基]-3a,4,5,6,7,7a-六氢-3H-苯并咪唑-2-酮	¹H NMR (400 MHz, 甲醇-D₄) : δ ppm 1.19 - 1.30 (m, 1 H), 1.28 (s, 9 H), 1.33 - 1.50 (m, 4 H), 1.52 - 1.73 (m, 2 H), 1.75 - 1.90 (m, 2 H), 1.88 - 2.10 (m, 3 H), 2.13 - 2.34 (m, 4 H), 2.35 - 2.52 (m, 1 H), 2.82 - 2.95 (m, 2 H), 2.96 - 3.07 (m, 2 H), 3.06 - 3.22 (m, 2 H), 3.39 - 3.54 (m, 1 H), 3.55 - 3.70 (m, 2 H), 3.69 - 3.86 (m, 1 H), 4.60 (d, J=11.72 Hz, 2 H)。 MS (M+1) : 391.2。

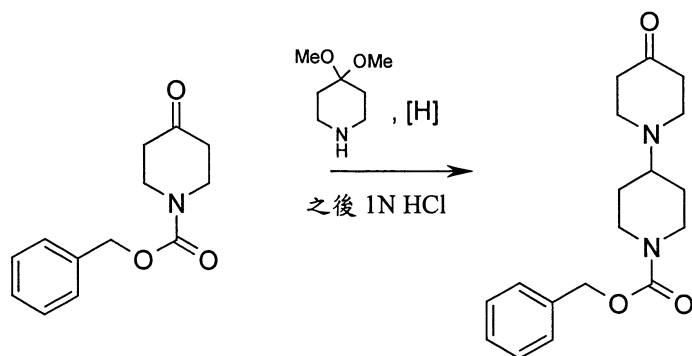
 (42)	(3aS,7aS)-1-[1-[1-(環戊烷羰基)-4-六氫吡啶基]-4-六氫吡啶基]-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-2-酮	¹H NMR (400 MHz, 甲醇-D₄) HCl 鹽: δ ppm 1.28 - 1.47 (m, 5 H), 1.51 - 2.04 (m, 13 H), 2.08 - 2.34 (m, 4 H), 2.34 - 2.51 (m, 1 H), 2.63 (t, <i>J</i>=12.89 Hz, 1 H), 2.94 - 3.22 (m, 7 H), 3.40 - 3.53 (m, 1 H), 3.56 - 3.67 (m, 2 H), 3.68 - 3.83 (m, 1 H), 4.28 (d, <i>J</i>=14.06 Hz, 1 H), 4.72 (d, <i>J</i>=15.62 Hz, 1 H)。 MS (M+1): 403.3
 (43)	(3aS,7aS)-1-[1-[1-(3-甲氧基噻吩-2-羰基)-4-六氫吡啶基]-4-六氫吡啶基]-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-2-酮	¹H NMR (400 MHz, 氯仿-D): δ ppm 1.27 - 1.57 (m, 6 H), 1.61 - 1.71 (m, 1 H), 1.69 - 1.89 (m, 8 H), 1.94 (d, <i>J</i>=10.55 Hz, 1 H), 2.17 - 2.35 (m, 3 H), 2.42 - 2.56 (m, 1 H), 2.77 - 3.09 (m, 6 H), 3.61 - 3.81 (m, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 4.13 - 4.43 (m, 1 H), 4.55 (s, 1 H), 6.75 (d, <i>J</i>=5.27 Hz, 1 H), 7.30 (d, <i>J</i>=5.47 Hz, 1 H)。 MS (M+1): 447.3
 (44)	(3aS,7aS)-1-[1-[1-(噻吩-2-羰基)-4-六氫吡啶基]-4-六氫吡啶基]-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-2-酮	¹H NMR (400 MHz, 氯仿-D): δ ppm 1.25 - 1.60 (m, 6 H), 1.60 - 2.05 (m, 9 H), 2.11 - 2.33 (m, 3 H), 2.48 - 2.60 (m, 1 H), 2.88 - 3.10 (m, 6 H), 3.64 - 3.80 (m, 1 H), 4.25 - 4.62 (m, 2 H), 4.52 (s, 1 H), 7.02 (d, <i>J</i>=4.98 Hz, 1 H), 7.13 - 7.32 (m, 1 H), 7.41 (d, <i>J</i>=5.08 Hz, 1 H)。 MS (M+1): 417.3
 (45)	(3aS,7aS)-1-[1-[1-(3-甲基噻吩-2-羰基)-4-六氫吡啶基]-4-六氫吡啶基]-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-2-酮	¹H NMR (400 MHz, 氯仿-D): δ ppm 1.19 - 1.52 (m, 5 H), 1.57 - 1.66 (m, 1 H), 1.66 - 1.87 (m, 7 H), 1.84 - 2.02 (m, 1 H), 2.12 - 2.32 (m, 3 H), 2.21 (s, 3 H), 2.46 (t, <i>J</i>=11.13 Hz, 1 H), 2.74 - 3.04 (m, 6 H), 3.40 (s, 1 H), 3.62 - 3.78 (m, 1 H), 4.00 - 4.51 (m, 2 H), 4.74 - 4.91 (m, 1 H), 6.78 (d, <i>J</i>=5.08 Hz, 1 H), 7.22 (d, <i>J</i>=4.69 Hz, 1 H)。 MS (M+1): 431.3

 (46)	(3aS,7aS)-1-[1-[1-(2- 氯 苄 酰 基)-4- 六 氫 吡 啶 基]-4- 六 氫 吡 啶 基]- 3a,4,5,6,7,7a- 六 氫 -3H- 苯 并 咪 唑 -2- 酮	¹H NMR (400 MHz, 氯仿-D) : δ ppm 1.24 - 1.49 (m, 4 H), 1.51 - 1.87 (m, 7 H), 1.88 - 2.01 (m, 2 H), 2.18 - 2.36 (m, 3 H), 2.44 - 2.60 (m, 1 H), 2.70 - 2.86 (m, 1 H), 2.88 - 3.03 (m, 5 H), 3.03 - 3.16 (m, 1 H), 3.44 (s, 1 H), 3.41 - 3.55 (m, 1 H), 3.66 - 3.83 (m, 1 H), 4.82 (t, $J=15.04$ Hz, 1 H), 5.04 (s, 1 H), 7.19 - 7.36 (m, 3 H), 7.37 - 7.46 (m, 1 H)。 MS (M+1) : 445.3, 446.3
 (47)	(3aS,7aS)-1-[1-[1-(環 丁 烷 羧 基)-4- 六 氫 吡 啶 基]-4- 六 氫 吡 啶 基]- 3a,4,5,6,7,7a- 六 氫 -3H- 苯 并 咪 唑 -2- 酮	HCl 鹽 -¹H NMR (400 MHz, 甲醇-D₄) δ ppm 1.30 - 1.50 (m, 5 H), 1.53 - 1.71 (m, 2 H), 1.74 - 2.08 (m, 6 H), 2.11 - 2.37 (m, 6 H), 2.36 - 2.51 (m, 1 H), 2.65 (t, $J=12.70$ Hz, 1 H), 2.93 - 3.20 (m, 6 H), 3.36 - 3.53 (m, 2 H), 3.53 - 3.70 (m, 3 H), 3.70 - 3.89 (m, 1 H), 3.97 (d, $J=14.45$ Hz, 1 H), 4.67 (d, $J=12.89$ Hz, 1 H)。 MS (M+1) : 389.2

實施例 48 : 4-[(3aR,7aR)-2-側氧基八氫-1H-苯并咪唑-1-基]-1,4'-聯六氫吡啶-1'-甲酸異丙酯

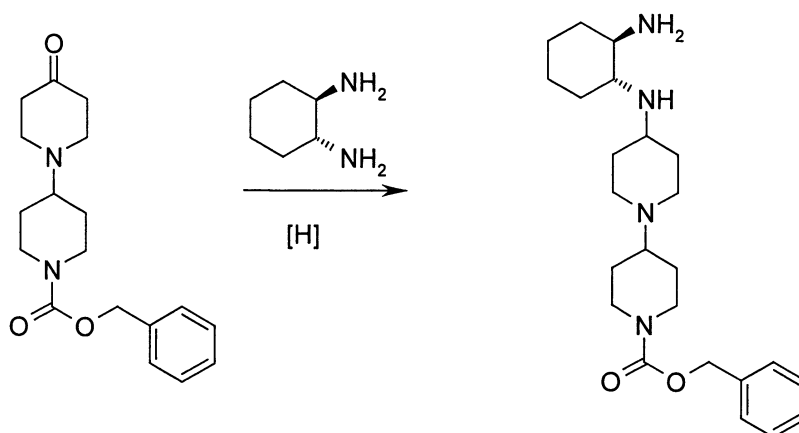


步驟 A : 4-側氧基-1,4'-聯六氫吡啶-1'-甲酸苄酯之製備



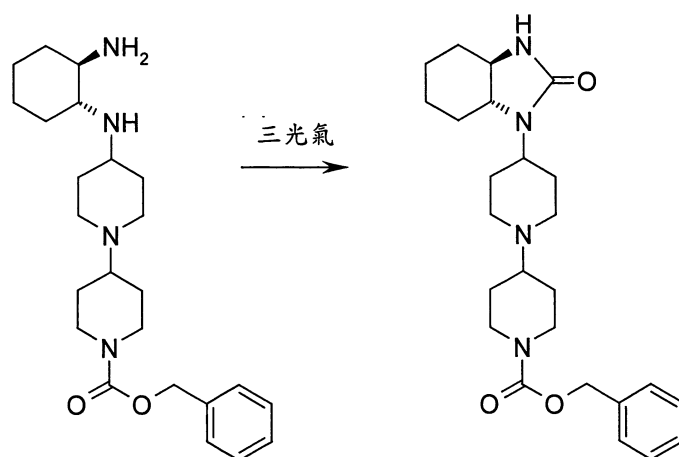
4-側氧基六氫吡啶-1-甲酸苄酯(29.5克，126毫莫耳)、4,4-二甲氧基六氫吡啶鹽酸鹽(20克，110毫莫耳)及三乙基胺(16.9毫升，1121毫莫耳)於1,2-二氯乙烷(600毫升)中攪拌。於0℃(以30分鐘)添加三乙鹽氧硼氫化鈉(30.4, 143毫莫耳)，之後為乙酸(8.2毫升，143毫莫耳)且溶液於室溫攪拌歷經24小時。將1N NaOH (100毫升)添加於該混合物，且溶液以二氯甲烷萃取(3x100毫升)。結合之有機萃取液以無水硫酸鈉乾燥，過濾並於減壓下濃縮。殘留物溶解於丙酮(300毫升)且添加HCl (50毫升，於2-丙醇中5N至6N)，於回流下加熱隔夜。混合物於真空中濃縮，以二氯甲烷(100毫升)稀釋並以HCl 1N (4x100毫升)萃取。結合水性萃取液，以NaOH片粒調鹼。溶液隨之以二氯甲烷萃取(3 x 100毫升)，結合之有機萃取液以無水硫酸鈉乾燥，過濾並於真空中濃縮，產生標題化合物(23克，66%) $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、 CD_3OD): δ 7.30 (5H, m), 5.10 (2H, s) 4.21 (2H, d, $J = 13.5$ Hz) 2.87 (4H, t, $J = 6.2$ Hz), 2.77-2.70 (1H, m) 2.62-2.58 (2H, m), 2.40 (2H, t, $J = 6.2$ Hz) 1.86 (2H, d, $J = 12.0$ Hz), 1.75 (2H, t, $J = 5.6$ Hz) 1.42 (2H, m)。

步驟B：4-((*R,R*)-2-胺基-環己基胺基)-[1,4']聯六氫吡啶基-1'-甲酸苄酯之製備



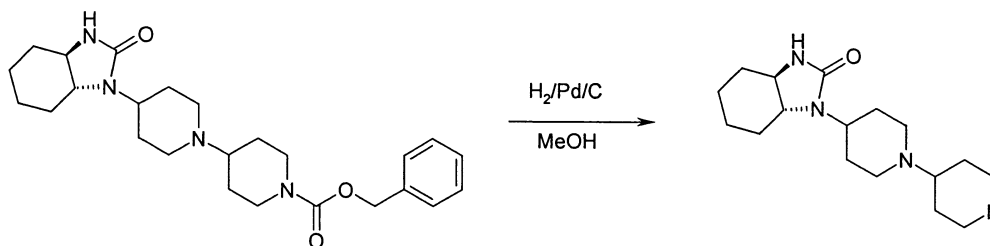
(*R,R*)-1,2-二胺基環己烷(7.2克，63.2毫莫耳)、乙酸(2.71毫升，47.4毫莫耳)、三乙醯氧硼氫化鈉(8.71克，41.1毫莫耳)於1,2-二氯乙烷(125毫升)之混合物中攪拌。於0°C(以3小時)添加*N*-CBZ-六氫吡啶基六氫吡啶酮(10.0克，31.6毫莫耳)於二氯甲烷(125毫升)中之溶液且溶液於室溫攪拌歷經3日。將1N NaOH溶液(100毫升)添加於該混合物且以二氯甲烷萃取(3x100毫升)。結合之有機萃取液以無水硫酸鈉乾燥，過濾並於減壓下濃縮產生標題產物(14.22克)，其不加純化而使用於後續步驟。

步驟C：4-((3*aR*,7*aR*-2-側氧基-八氫-苯并咪唑-1-基)-[1,4']-聯六氫吡啶基-1'-甲酸苄酯之製備



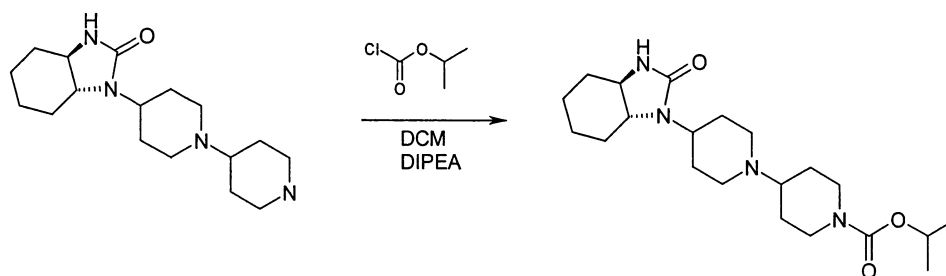
三光氣(4.7克，15.8毫莫耳)及三乙基胺(8.8毫升，63.2毫莫耳)於無水二氯甲烷(300毫升)中之溶液逐滴添加 *N*-CBZ-4-(*R,R*)-(2-側氧基-八氫-苯并咪唑-1-基)-六氫吡啶(5.80克，19.8毫莫耳)於二氯甲烷(100毫升)中之溶液且於室溫攪拌歷經24小時。將5%碳酸氫鈉水溶液(100毫升)添加於該混合物，分層且水層以二氯甲烷萃取(3x100毫升)。結合之有機部分以5%碳酸氫鈉水溶液(100毫升)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，過濾及於真空中濃縮。殘留物以快速層析使用在AcOEt中0至4-%甲醇純化，且藉由於乙腈中再結晶而進一步純化，產生標題化合物(2.05克，14%，2步驟)，¹H-NMR (300 MHz、CD₃OD)：δ 7.3 (5H, m), 5.1 (2H, s) 4.77 (1H, m) 4.21 (2H, m) 3.72 (1H, m) 2.96 (4H, m), 2.74 (2H, t, *J* = 11.4 Hz) 2.41 (1H, t, *J* = 11.2 Hz) 2.17-2.29 (3H, m), 1.92-1.98 (1H, m) 1.62-1.77 (8H, m), 1.30-1.41 (6H, m)。¹³C-NMR (75 MHz、CD₃OD)：δ 163.9, 155.4, 137.1, 128.7, 128.2, 128.1, 67.3, 62.3, 62.1, 58.9, 51.3, 49.4, 49.1, 43.9, 32.4, 30.7, 29.8, 29.0, 28.4, 28.2, 24.4, 24.0

步驟D：(3aR,7aR)-1-(1,4'-聯六氫吡啶-4-基)八氫-2H-苯并咪唑-2-酮之製備



4-[(3aR,7aR)-2-側氧基八氫-1H-苯并咪唑-1-基]-1,4'-聯六氫吡啶-1'-甲酸苄酯-(880毫克，2.0毫莫耳)於甲醇(25毫升)中之溶液添加10% Pd/C (0.1克)，該混合物於40 psi氫化12小時。濾出觸媒且濃縮溶劑產生粗製產物(600毫克，98%)，其不進一步純化而使用於後續步驟。MS (M+1): 307.31

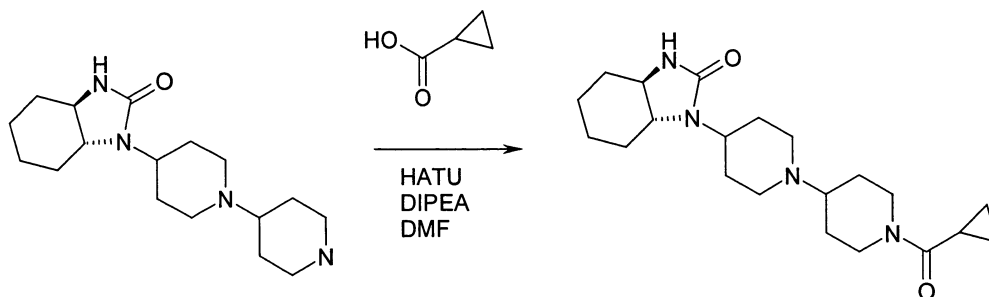
步驟E：4-[(3aR,7aR)-2-側氧基八氫-1H-苯并咪唑-1-基]-1,4'-聯六氫吡啶-1'-甲酸異丙酯之製備



來自步驟A之粗製產物((3aR,7aR)-1-(1,4'-聯六氫吡啶-4-基)八氫-2H-苯并咪唑-2-酮，0.25毫莫耳)溶解於無水二氯甲烷(5毫升)中且冷卻至-20℃。逐滴添加0.1 N氯甲酸異丙酯於二氯甲烷(2.2毫升，0.9當量)中之溶液，反應混合物於-20℃攪拌10分鐘。添加飽和NaHCO₃ (5毫升)，之後為

二氯甲烷(20毫升)，分相且水相以二氯甲烷萃取(2x10毫升)。結合之有機相以鹽水洗滌，以 Na_2SO_4 乾燥，過濾及於真空中濃縮。所製得之粗製物以高pH製備用LCMS純化產生標題化合物(42毫克，43%)。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- D_4): δ ppm 1.21 (d, $J=6.25$ Hz, 6 H), 1.30 - 1.49 (m, 6 H), 1.53 - 1.73 (m, 2 H), 1.74 - 2.04 (m, 7 H), 2.17 - 2.37 (m, 3 H), 2.43 - 2.57 (m, 1 H), 2.64 - 2.85 (m, 2 H), 2.87 - 3.11 (m, 4 H), 3.50 - 3.73 (m, 1 H), 4.10 - 4.21 (m, 2 H), 4.74 - 4.84 (m, 1 H)。MS ($M+1$): 393.2

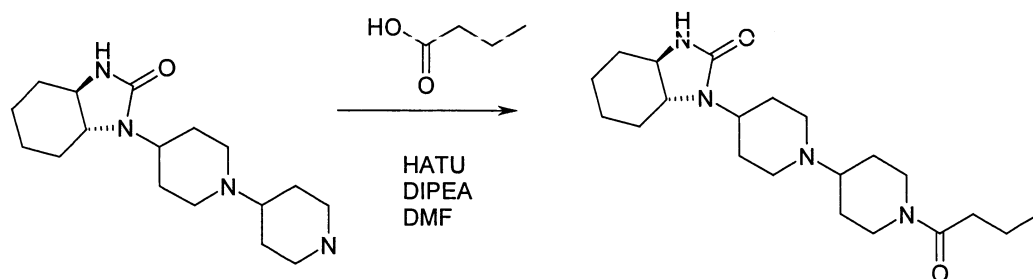
實施例 49： (3aR,7aR)-1-[1'-(環丙基羰基)-1,4'-聯六氫吡啶-4-基]八氫-2H-苯并咪唑-2-酮



(3aR,7aR)-1-(1,4'-聯六氫吡啶-4-基)八氫-2H-苯并咪唑-2-酮，0.25毫莫耳)於無水DMF (3毫升)中之溶液添加環丙烷甲酸(26毫克，0.3毫莫耳)，之後為HATU (114毫克，0.3毫莫耳)及二異丙基乙基胺(0.10毫升，0.5毫莫耳)且混合物於室溫攪拌歷經1小時。反應以水(5毫升)中止且於真空中移除溶劑。添加二氯甲烷(15毫升)且以飽和 NaHCO_3 (10毫升)及鹽水(10毫升)洗滌且以 Na_2SO_4 乾燥。粗製產物以高pH製備用LCMS純化，產生標題化合物(48毫克，51%)之

白色粉末。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-D₄): δ ppm 0.61 - 0.81 (m, 4 H), 1.16 - 1.43 (m, 6 H), 1.50 - 1.67 (m, 2 H), 1.68 - 1.98 (m, 8 H), 2.13 - 2.29 (m, 3 H), 2.44 - 2.62 (m, 2 H), 2.80 - 3.10 (m, 5 H), 3.48 - 3.66 (m, 1 H), 4.31 (d, $J=13.28$ Hz, 1 H), 4.47 (d, $J=13.28$ Hz, 1 H)。MS (M+1): 375.2

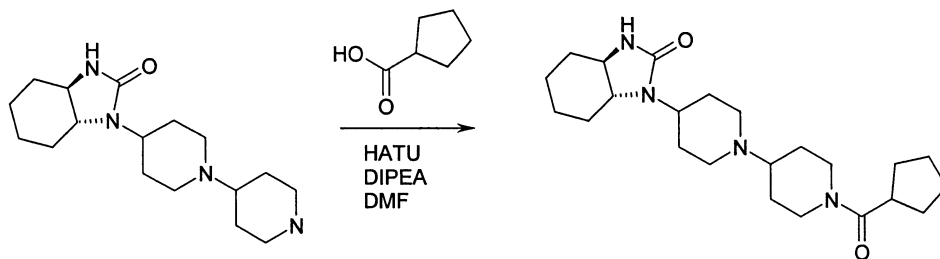
實施例 50: (3aR,7aR)-1-[1'-(丙基羰基)-1,4'-聯六氫吡啶-4-基]八氫-2H-苯并咪唑-2-酮



(3aR,7aR)-1-(1,4'-聯六氫吡啶-4-基)八氫-2H-苯并咪唑-2-酮, 0.25毫莫耳)於無水DMF (3毫升)中之溶液中添加丁酸(26毫克, 0.3毫莫耳), 之後為HATU (114毫克, 0.3毫莫耳)及二異丙基乙基胺(0.10毫升, 0.5毫莫耳)且混合物於室溫攪拌歷經1小時。反應以水(5毫升)中止且於真空中移除溶劑。添加二氯甲烷(15毫升), 以飽和NaHCO₃ (10毫升)及鹽水(10毫升)洗滌且以Na₂SO₄乾燥。粗製產物以高pH製備用LCMS純化, 產生標題化合物(53毫克, 56%)之白色粉末。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-D₄): δ ppm 0.94 (t, $J=7.42$ Hz, 3 H), 1.25 - 1.48 (m, 6 H), 1.51 - 1.65 (m, 3 H), 1.68 (d, $J=11.72$ Hz, 1 H), 1.74 - 2.01 (m, 7 H), 2.19 - 2.32 (m, 3

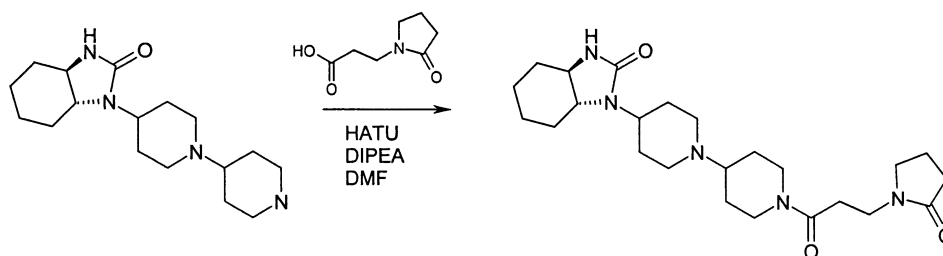
H), 2.35 (t, $J=7.62$ Hz, 2 H), 2.55 (t, $J=12.11$ Hz, 2 H), 2.89-3.11 (m, 5 H), 3.56 - 3.69 (m, 1 H), 4.01 (d, $J=13.28$ Hz, 1 H), 4.57 (d, $J=13.28$ Hz, 1 H)。MS (M+1): 377.2

實施例 51： (3aR,7aR)-1-[1'-(環戊基羰基)-1,4'-聯六氫吡啶-4-基]八氫-2H-苯并咪唑-2-酮



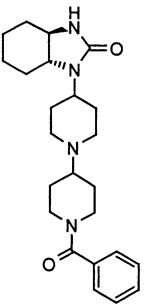
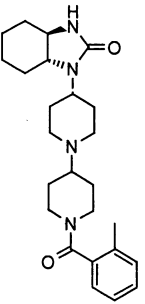
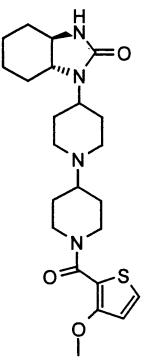
(3aR,7aR)-1-(1,4'-聯六氫吡啶-4-基)八氫-2H-苯并咪唑-2-酮，0.25毫莫耳)於無水DMF (3毫升)中之溶液中添加環戊烷甲酸(34毫克，0.3毫莫耳)，之後為HATU (114毫克，0.3毫莫耳)及二異丙基乙基胺(0.10毫升，0.5毫莫耳)且混合物於室溫攪拌歷經1小時。反應以水(5毫升)中止且於真空中移除溶劑。添加二氯甲烷(15毫升)，以飽和NaHCO₃ (10毫升)及鹽水(10毫升)洗滌且以Na₂SO₄乾燥。粗製產物以高pH製備用LCMS純化，產生(3aR,7aR)-1-[1'-(環戊基羰基)-1,4'-聯六氫吡啶-4-基]八氫-2H-苯并咪唑-2-酮(64毫克，63%)之白色粉末。1H NMR (400 MHz, 甲醇-D₄): δ ppm 1.25 - 1.49 (m, 6 H), 1.53 - 1.73 (m, 8 H), 1.76 - 2.03 (m, 9 H), 2.18 - 2.36 (m, 3 H), 2.51 - 2.62 (m, 2 H), 2.91 - 3.11 (m, 6 H), 3.56 - 3.68 (m, 1 H), 4.13 (d, $J=13.28$ Hz, 1 H), 4.58 (d, $J=13.28$ Hz, 1 H)。MS (M+1): 403.3

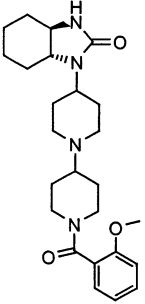
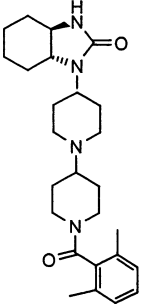
實施例 52：(3aR,7aR)-1-{1'-[3-(2-側氧基吡咯啉-1-基)丙基]-1,4'-聯六氫吡啶-4-基}八氫-2H-苯并咪唑-2-酮



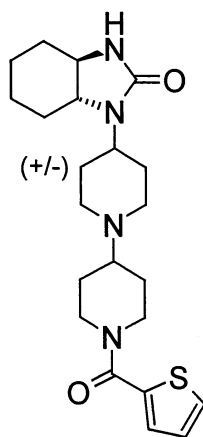
(3aR,7aR)-1-(1,4'-聯六氫吡啶-4-基)八氫-2H-苯并咪唑-2-酮(0.25毫莫耳)於無水DMF (3毫升)中之溶液中添加3-(2-側氧基吡咯啉-1-基)丙酸(47毫克, 0.3毫莫耳), 之後為HATU (114毫克, 0.3毫莫耳)及二異丙基乙基胺(0.10毫升, 0.5毫莫耳)。該混合物於室溫攪拌歷經1小時且反應以水(5毫升)中止且於真空中移除溶劑。添加二氯甲烷(15毫升), 以飽和NaHCO₃ (10毫升)及鹽水(10毫升)洗滌且以Na₂SO₄乾燥。粗製產物以高pH製備用LCMS純化, 產生標題化合物(53毫克, 47%)之白色粉末。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-D₄): δ ppm 1.26 - 1.51 (m, 6 H), 1.55 - 1.73 (m, 2 H), 1.75 - 2.08 (m, 9 H), 2.19 - 2.37 (m, 5 H), 2.56 (t, *J*=11.91 Hz, 2 H), 2.64 (t, *J*=7.03 Hz, 2 H), 2.87 - 3.14 (m, 5 H), 3.43 - 3.55 (m, 4 H), 3.55 - 3.69 (m, 1 H), 3.99 (d, *J*=13.28 Hz, 1 H), 4.54 (d, *J*=13.28 Hz, 1 H)。MS (*M*+1): 446.3

實施例 53至57: 下表中之實施例係依循類似實施例52所述之方法自(3aR,7aR)-1-(1,4'-聯六氫吡啶-4-基)八氫-2H-苯并咪唑-2-酮或其鹽及對應之酸製備

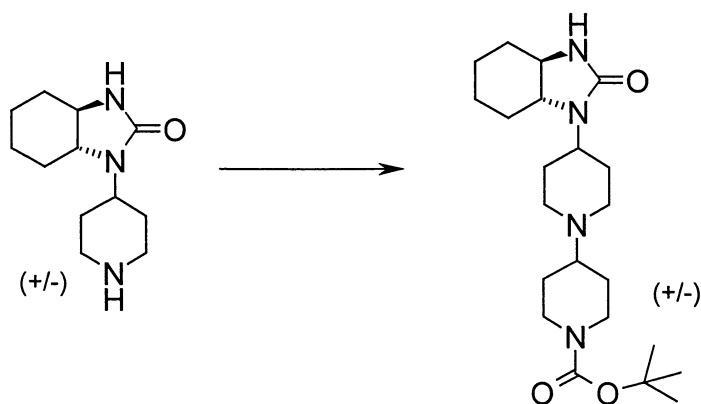
結構 (實施例)	名稱	數據
 (53)	(3aR,7aR)-1-[1-(1-苄醯基-4-六氫吡啶基)-4-六氫吡啶基]-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-2-酮	¹H NMR (400 MHz, 氯仿-D) : δ ppm 1.25 - 1.61 (m, 5 H), 1.62-1.99 (m, 10 H), 2.15 - 2.35 (m, 3 H), 2.44 - 2.59 (m, 1 H), 2.65 - 2.84 (m, 1 H), 2.87 - 3.08 (m, 5 H), 3.53 - 3.95 (m, 2 H), 4.51 (s, 1 H), 4.61 - 4.87 (m, 1 H), 7.30 - 7.50 (m, 5 H)。 MS (M+1) : 411.2。
 (54)	(3aR,7aR)-1-[1-[1-(2-甲基苄醯基)-4-六氫吡啶基]-4-六氫吡啶基]-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-2-酮	¹H NMR (400 MHz, 氯仿-D) : δ ppm 1.21 - 1.58 (m, 6 H), 1.58 - 1.86 (m, 7 H), 1.87 - 1.99 (m, 2 H), 2.07 - 2.37 (m, 3 H), 2.24 (s, 3 H), 2.40 - 2.56 (m, 1 H), 2.73 (t, $J=12.11$ Hz, 1 H), 2.84 - 3.07 (m, 5 H), 3.49 (d, $J=13.87$ Hz, 1 H), 3.64 - 3.84 (m, 1 H), 4.55 (s, 1 H), 4.82 (d, $J=11.91$ Hz, 1 H), 7.04 - 7.27 (m, 4 H)。 MS (M+1) : 425.3。
 (55)	(3aR,7aR)-1-[1-[1-(3-甲氧基噻吩-2-羰基)-4-六氫吡啶基]-4-六氫吡啶基]-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-2-酮	¹H NMR (400 MHz, 甲醇-D₄)-HCl 鹽-δ ppm 1.27 - 1.57 (m, 5 H), 1.63 (d, $J=12.89$ Hz, 1 H), 1.72 (d, $J=14.45$ Hz, 1 H), 1.75 - 2.06 (m, 7 H), 2.19 - 2.38 (m, 4 H), 2.51 - 2.69 (m, 1 H), 2.85 - 3.17 (m, 8 H), 3.54 - 3.73 (m, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 6.95 (d, $J=5.47$ Hz, 1 H), 7.53 (d, $J=6.64$ Hz, 1 H)。 MS (M+1) : 447.0。

 (56)	(3aR,7aR)-1-[1-[1-(2-甲氧基苄酰基)-4-六氢吡啶基]-4-六氢吡啶基]-3a,4,5,6,7,7a-六氢-3H-苯并咪唑-2-酮	¹H NMR (400 MHz, 氯仿-D) δ ppm 1.17 - 1.57 (m, 5 H), 1.56 - 2.02 (m, 9 H), 2.11 - 2.34 (m, 3 H), 2.41 - 2.53 (m, 1 H), 2.59 - 2.78 (m, 1 H), 2.77 - 3.07 (m, 5 H), 3.32 - 3.44 (m, 1 H), 3.49 (d, J=13.48 Hz, 1 H), 3.59 - 3.75 (m, 1 H), 3.78 (d, J=7.62 Hz, 3 H), 4.69 - 4.88 (m, 2 H), 6.87 (d, J=8.40 Hz, 1 H), 6.91 - 6.98 (m, 1 H), 7.17 (d, J=16.70 Hz, 1 H), 7.26 - 7.36 (m, 1 H)。 MS (M+1) : 441.1。
 (57)	(3aR,7aR)-1-[1-[1-(2,6-二甲基苄酰基)-4-六氢吡啶基]-4-六氢吡啶基]-3a,4,5,6,7,7a-六氢-3H-苯并咪唑-2-酮	¹H NMR (400 MHz, 氯仿-D) δ ppm 1.19 - 1.55 (m, 5 H), 1.56 - 2.02 (m, 10 H), 2.12 - 2.33 (m, 2 H), 2.17 (s, 3 H), 2.27 (s, 3 H), 2.38 - 2.52 (m, 1 H), 2.74 (t, J=12.60 Hz, 1 H), 2.83 - 3.06 (m, 5 H), 3.34 - 3.47 (m, 1 H), 3.63 - 3.80 (m, 1 H), 4.49 - 4.69 (m, 2 H), 4.87 (d, J=13.67 Hz, 1 H), 6.92 - 7.05 (m, 2 H), 7.07 - 7.20 (m, 1 H)。 MS (M+1) : 439.1。

實施例 58 : (反(+/-))-1-[1-[1-(噻吩-2-羰基)-4-六氢吡啶基]-4-六氢吡啶基]-3a,4,5,6,7,7a-六氢-3H-苯并咪唑-2-酮

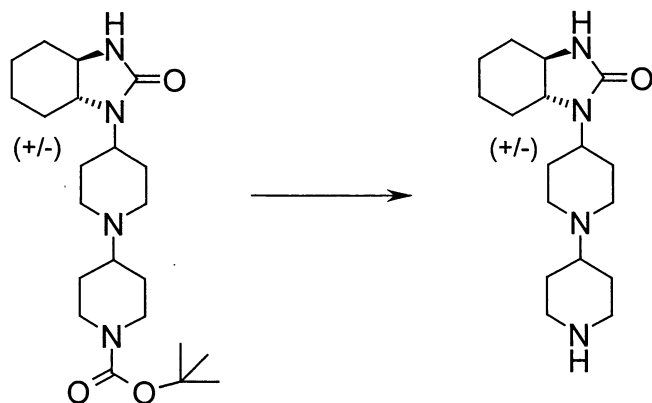


步驟 A：4-[(反(+/-))-2-側氧基八氫-1H-苯并咪唑-1-基]-1,4'-聯六氫吡啶-1'-甲酸第三丁酯之製備



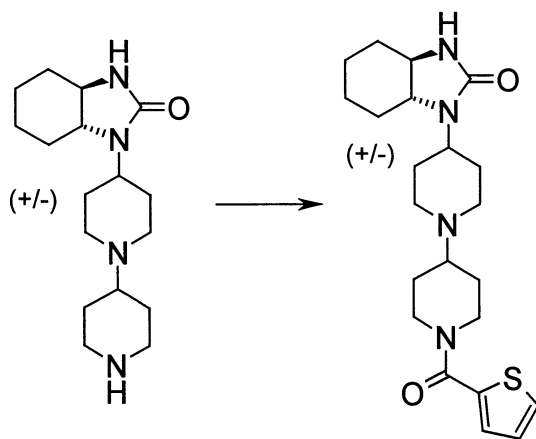
(±)-(反)-1-六氫吡啶-4-基八氫-2H-苯并咪唑-2-酮·HCl (1.54克，5.95毫莫耳)於二氯甲烷(30毫升)中之溶液中添加乙酸(2毫升)及4-側氧基六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯(2.75克，13.82毫莫耳)。隨後於此混合物中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(4.4克，20.75毫莫耳)且於室溫攪拌隔夜。之後添加更多三乙醯氧基硼氫化鈉(0.6克，2.83毫莫耳)且混合物於室溫攪拌隔夜。混合物隨後以水中止，於二氯甲烷中稀釋(200毫升)，以1N NaOH (7毫升)及鹽水(5毫升)洗滌，乾燥並於真空中濃縮。粗製產物隨之以矽膠純化(二氯甲烷/乙酸乙酯之後二氯甲烷/MeOH梯度)，產生標題化合物之白色固體(1克)。MS (M+1)：407.21

步驟 B：(反(+/-))-1-(1,4'-聯六氫吡啶-4-基)八氫-2H-苯并咪唑-2-酮之製備



4-[(反(+/-))-2-側氧基八氫-1H-苯并咪唑-1-基]-1,4'-聯六氫吡啶-1'-甲酸第三丁酯(1克)於二氯甲烷(20毫升)中之溶液中添加TFA(2毫升)且混合物於室溫攪拌隔夜。隨後添加更多TFA(2毫升)且混合物攪拌另外2小時，且之後於真空中濃縮產生標題產物。MS (M+1): 307.19

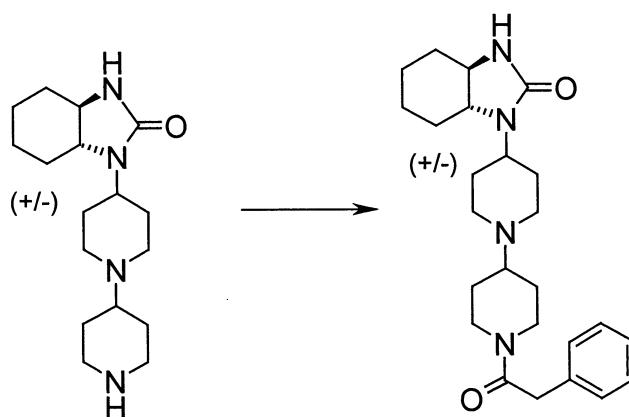
步驟B: (反(+/-))-1-[1-[1-(噻吩-2-羰基)-4-六氫吡啶基]-4-六氫吡啶基]-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-2-酮之製備



(反(+/-))-1-(1,4'-聯六氫吡啶-4-基)八氫-2H-苯并咪唑-2-酮.2TFA (180毫克, 0.31毫莫耳)於二氯甲烷及氯仿之混合物(1:4)中之溶液於室溫添加二異丙基乙基胺(0.2毫升, 1.1毫莫耳)，之後為噻吩-2-羰基氯(0.1毫升, 0.6毫莫耳)。該混合物攪拌48小時且隨之以水中止。於二氯甲烷(60毫

升)中稀釋且以1N NaOH(5毫升)及鹽水(5毫升)洗滌，並於真空中濃縮。粗製物以高pH製備用LCMS純化(乙腈/水)，產生26毫克標題化合物之白色固體。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*D*) : δ ppm 1.26 - 1.58 (m, 6 H), 1.59 - 2.03 (m, 9 H), 2.12 - 2.34 (m, 3 H), 2.44 - 2.64 (m, 1 H), 2.82 - 3.06 (m, 6 H), 3.62 - 3.84 (m, 1 H), 4.29 - 4.57 (m, 2 H), 4.63 (s, 1 H), 7.01 (d, *J*=5.08 Hz, 1 H), 7.18 - 7.27 (m, 1 H), 7.35 - 7.46 (m, 1 H)。MS (*M*+1) : 417.3

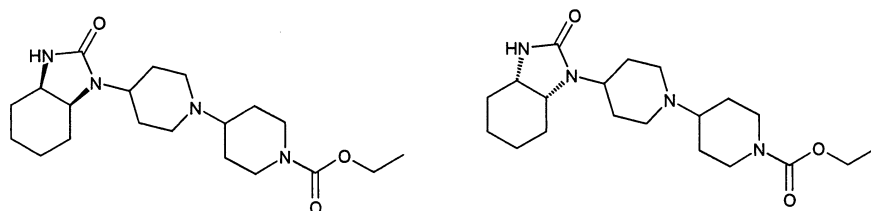
實施例 59 : (反(+/-))-1-[1-[1-(2-苯基乙醯基)-4-六氫吡啶基]-4-六氫吡啶基]-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-2-酮



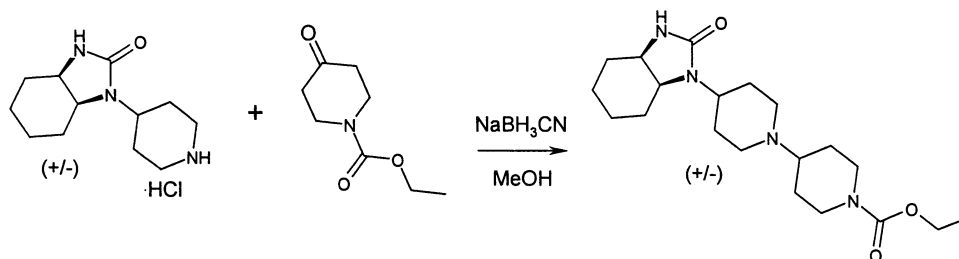
(反(+/-))-1-(1,4'-聯六氫吡啶-4-基)八氫-2H-苯并咪唑-2-酮.2TFA (180毫克, 0.31毫莫耳)於二氯甲烷及氯仿之混合物(1 : 4)中之溶液於室溫添加二異丙基乙基胺(0.2毫升, 1.1毫莫耳)，之後為苯基乙醯氯(0.1毫升, 0.6毫莫耳)。該混合物攪拌48小時且隨之以水中止反應。殘留物隨之於二氯甲烷(60毫升)中稀釋且以1N NaOH(5毫升)及鹽水(5毫升)洗滌，之後於真空中濃縮。粗製物以高pH製備用LCMS純

化(乙腈/水)，產生32毫克標題化合物之HCl鹽之白色固體。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*D*) δ ppm 1.00 - 1.53 (m, 6 H), 1.57 - 1.90 (m, 9 H), 1.97 (d, *J*=10.74 Hz, 1 H), 2.07 - 2.25 (m, 2 H), 2.29 (d, *J*=11.33 Hz, 1 H), 2.36 - 2.49 (m, 1 H), 2.49 - 2.64 (m, 1 H), 2.75 - 3.14 (m, 5 H), 3.61 - 3.82 (m, 2 H), 3.91 (d, *J*=13.09 Hz, 1 H), 4.52 - 4.86 (m, 2 H), 7.25 (s, 5 H)。MS (*M*+1): 425.3

實施例60及61: 4-[(3*aR*,7*aS*)-2-側氧基八氫-1*H*-苯并咪唑-1-基]-1,4'-聯六氫吡啶-1'-甲酸乙酯及4-[(3*aS*,7*aR*)-2-側氧基八氫-1*H*-苯并咪唑-1-基]-1,4'-聯六氫吡啶-1'-甲酸乙酯



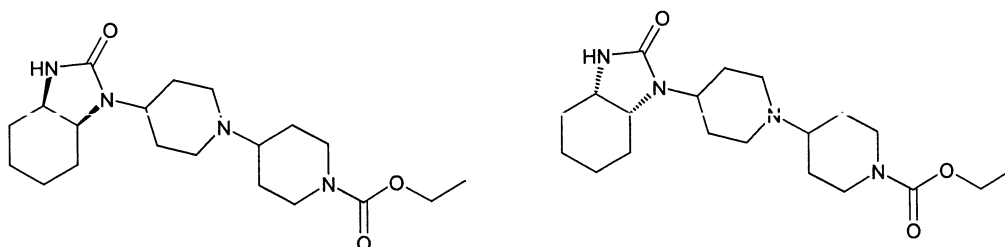
步驟A: 順(+/-)-4-(2-側氧基八氫-1*H*-苯并咪唑-1-基)-1,4'-聯六氫吡啶-1'-甲酸乙酯之製備



順-(+/-)-1-六氫吡啶-4-基八氫-2*H*-苯并咪唑-2-酮鹽酸鹽 (150毫克, 0.58毫莫耳)於5毫升MeOH中之溶液中添加4-側氧基六氫吡啶-1-甲酸乙酯(119毫克, 0.69毫莫耳)及乙酸鉀

(1當量)。該混合物於室溫攪拌歷經30分鐘且添加氰基硼氫化鈉(182毫克, 2.90毫莫耳)。該混合物於室溫攪拌隔夜, 並於真空中濃縮。殘留物溶解於20毫升二氯甲烷且以水洗滌。有機層以MgSO₄乾燥, 過濾並於真空中濃縮。粗製物以高pH製備用LCMS純化產生所需之外消旋混合物之白色固體(102毫克, 46%)。MS (M+1): 379.3

步驟B: 對掌性分離

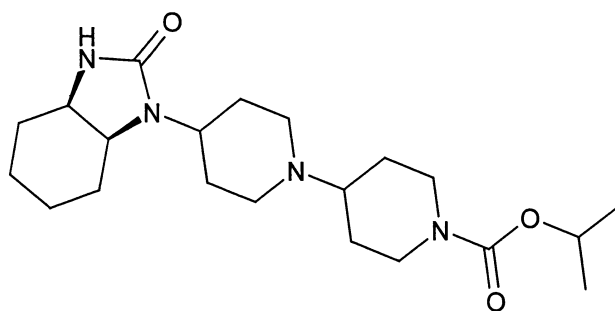


順(+/-)-4-(2-側氧基八氫-1H-苯并咪唑-1-基)-1,4'-聯六氫吡啶-1'-甲酸乙酯(102毫克)之外消旋混合物藉對掌性AD管柱分離(20% EtOH/Hex.)產生兩鏡像異構物, 異構物1 (30毫克)及異構物2 (35毫克)。

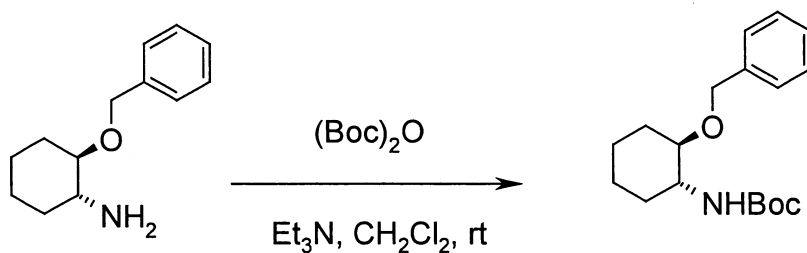
異構物1: HPLC 滯留時間=5.146分鐘, K': 0.24 (Chiralpak AD管柱, 4.6x250毫米管柱 40%異丙醇/60%己烷) ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃): δ ppm 1.12 - 1.22 (m, 1H), 1.25 (t, J = 7.13 Hz, 3H), 1.34 - 1.50 (m, 3H), 1.49 - 1.96 (m, 15H), 2.27 (q, J = 11.72 Hz, 2H), 2.36 - 2.50 (m, 1H), 2.64 - 2.81 (m, 2H), 2.87 - 3.02 (m, 2H), 3.53 - 3.63 (m, 1H), 3.62 - 3.75 (m, 1H), 4.00 (s, 1H), 4.12 (q, J = 7.10 Hz, 1H), 4.20 (s, 1H)。MS (M+1): 379.3

異構物 2：HPLC 滯留時間 = 5.706 分鐘， K' ：0.37 (Chiralpak AD 管柱，4.6x250 毫米管柱 40% 異丙醇/60% 己烷)。 ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3)： δ ppm 1.12 - 1.23 (m, 1H), 1.25 (t, $J=7.03$ Hz, 3H), 1.34 - 1.49 (m, 3H), 1.48 - 2.10 (m, 13H), 2.18 - 2.35 (m, 2H), 2.35 - 2.53 (m, 1 H), 2.72 (dd, $J=11.82$ Hz, 2H), 2.85 - 3.07 (m, 2H), 3.50 - 3.74 (m, 3H), 3.98 - 4.38 (m, 4H)。MS ($M+1$)：379.3

實施例 62：4-[(3aR,7aS)-2-側氧基八氫-1H-苯并咪唑-1-基]-1,4'-聯六氫吡啶-1'-甲酸異丙酯



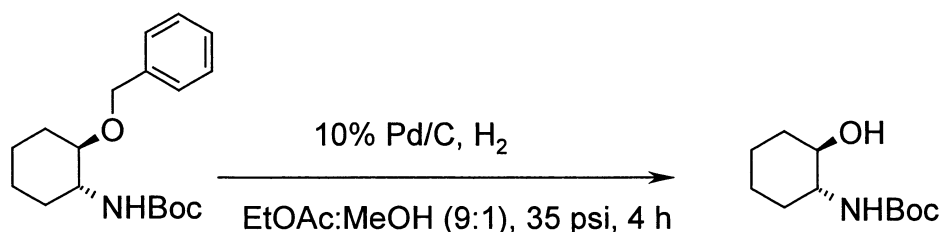
步驟 A：(1R, 2R) (2-苄氧基環己基)胺基甲酸第三丁酯之製備



2-苄氧基環己基胺(5克，24.39毫莫耳)於二氯甲烷(60毫升)中之溶液於 0°C 添加二碳酸二-第三丁酯(6.4克，29.28毫莫耳)，之後添加三乙基胺(6.75毫升)。該反應混合物於室溫攪拌歷經4小時，以二氯甲烷(80毫升)稀釋，以飽和碳酸氫鈉溶液(2x100毫升)洗滌。分離有機層，以無水硫酸鈉乾

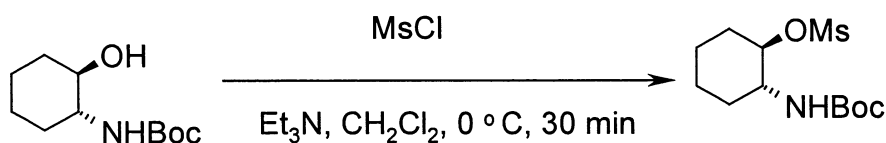
燥並濃縮。所得之粗製化合物藉著於矽膠上管柱層析使用 2% MeOH/二氯甲烷純化產生所需化合物之固體(7克, 95%)。MS (M+1): 306.07

步驟B: (1R, 2R) (2-羥基環己基)-胺基甲酸第三丁酯之製備



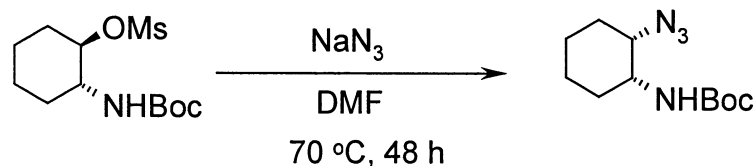
(1R, 2R) (2-苄氧基環己基)胺基甲酸第三丁酯(7克, 23毫莫耳)於乙酸乙酯與甲醇之9:1混合物(80毫升)中之溶液添加10% Pd-C (1.13克)且於35 psi氫化4小時。經寅氏鹽(celite)墊濾除觸媒。濾液濃縮產生標題化合物之油(4.7克, 95%)。MS: (M+1): 215.95

步驟C: 甲磺酸(1R, 2R) (2-第三丁氧基羰基胺基)環己酯之製備



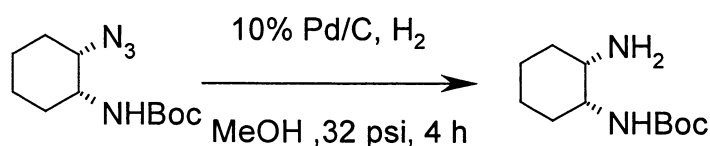
(1R, 2R) (2-羥基-環己基)-胺基甲酸第三丁酯(4.7克, 21.86毫莫耳)及三乙基胺(6.08毫升)於二氯甲烷(80毫升)中之混合物於0°C添加甲磺醯氯(2.0毫升, 26.23毫莫耳)。該反應混合物於 °C攪拌30分鐘且隨之調至室溫。反應混合物以二氯甲烷(30毫升)稀釋, 以飽和碳酸氫鈉溶液(80毫升)洗滌, 分離有機層且以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下移

除溶劑且產物以快速層析純化(二氯甲烷：MeOH = 98：2)產生標題化合物之油(5.6克，87%)。MS：(M+1)：294.12
 步驟D：(1R, 2S) (2-疊氮基環己基-胺基甲酸)第三丁酯之製備



(1R, 2R) 甲磺酸(2-第三丁氧基羰基胺基)環己酯(5.6克，19.11毫莫耳)於DMF(60毫升)中之溶液中添加疊氮化鈉(7.45克，114.66毫莫耳)，該反應混合物於70℃攪拌18小時。TLC檢測顯示反應不完全，之後添加另外2.48克疊氮化鈉且持續攪拌24小時。於減壓下移除溶劑，殘留物溶解於乙酸乙酯(100毫升)，以飽和碳酸氫鈉溶液(2x35毫升)及鹽水(2x40毫升)洗滌。收集有機層且以硫酸鈉乾燥。於減壓下移除溶劑且產物以快速層析純化(二氯甲烷：MeOH = 99：1)產生標題化合物之固體(1.8克，40%)。MS (M+1)：241.04

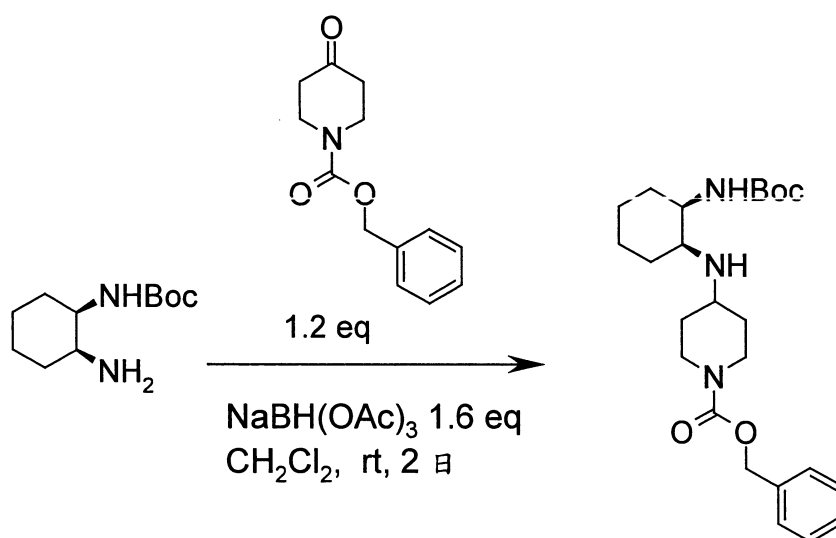
步驟E：(1R, 2S) (2-胺基-環己基)-胺基甲酸第三丁酯之製備



化合物(1R, 2S) (2-疊氮基環己基-胺基甲酸)第三丁酯(1.8克，7.5毫莫耳)於甲醇(20毫升)中之溶液中添加10%

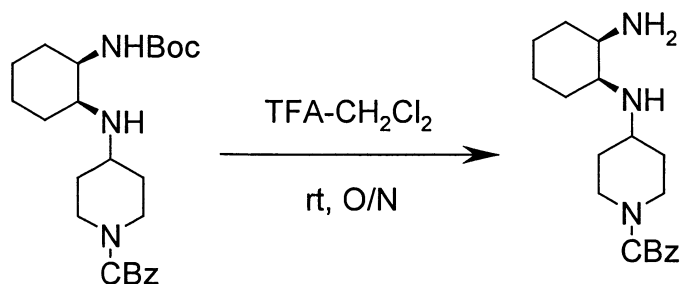
Pd-C (360 毫克) 且於 Parr 氫化器中在 32 psi 氫化 4 小時。該反應混合物於寅氏鹽墊上過濾，濾液濃縮產生標題化合物之固體 (1.1 克，69 %)，其不進一步純化而使用。MS：(M+1)：215.07

步驟 F：(1S, 2R)-4-(2-第三丁氧基羰基氨基)-六氫吡啶-1-甲酸苄酯之製備



(1R, 2S) (2-氨基-環己基)-氨基甲酸第三丁酯 (1.1 克，5.14 毫莫耳) 及 N-苄氧基羰基-4-六氫吡啶酮 (1.35 克，6.16 毫莫耳) 於二氯甲烷 (50 毫升) 中之混合物中添加三乙醯氧硼氫化鈉 (1.72 克，8.2 毫莫耳)，反應混合物於室溫攪拌 2 日。反應混合物以飽和碳酸氫鈉溶液 (2x30 毫升) 洗滌，分離有機層且以 Na₂SO₄ 乾燥並於減壓下濃縮，產生粗製產物，其進一步以二乙醚濕磨純化，產生標題化合物 (2 克，90%)。MS：(ESI) (M+1)：432.17

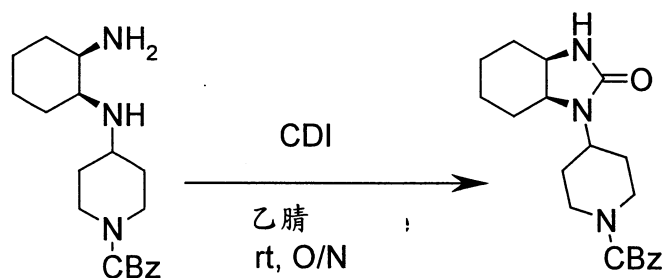
步驟 G：{4-(2-氨基環己基氨基)-六氫吡啶-1-甲酸苄酯} 之製備



化合物(1S, 2R)-4-(2-第三丁氧基羰基氨基)-六氫吡啶-1-甲酸苄酯(2克, 4.6毫莫耳)於二氯甲烷(45毫升)中之溶液中添加TFA(5毫升)且於室溫攪拌歷經18小時。於減壓下移除揮發物。產物溶解於乙酸乙酯(60毫升)且以10%碳酸鈉溶液(2x20毫升)及鹽水(2x20毫升)洗滌, 以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下移除溶劑產生標題化合物(1.48克, 96%)。

MS: (ESI) (M+1): 332.16

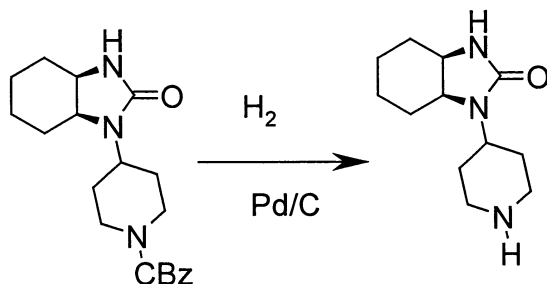
步驟H: 4-(2-側氧基-八氫-苯并咪唑-1-基)-六氫吡啶-1-甲酸苄酯之製備



化合物{4-(2-氨基環己基氨基)-六氫吡啶-1-甲酸苄酯}}(1.48克, 4.47毫莫耳)於乙腈(50毫升)中之溶液添加1,1'-羰基二咪唑(0.86克, 5.36毫莫耳), 該反應混合物於室溫攪拌歷經18小時。反應混合物於減壓下濃縮, 再次溶解於二氯甲烷(60毫升)中, 以水洗滌(2x100毫升)且以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下移除溶劑產生標題化合物之固體(1.45克,

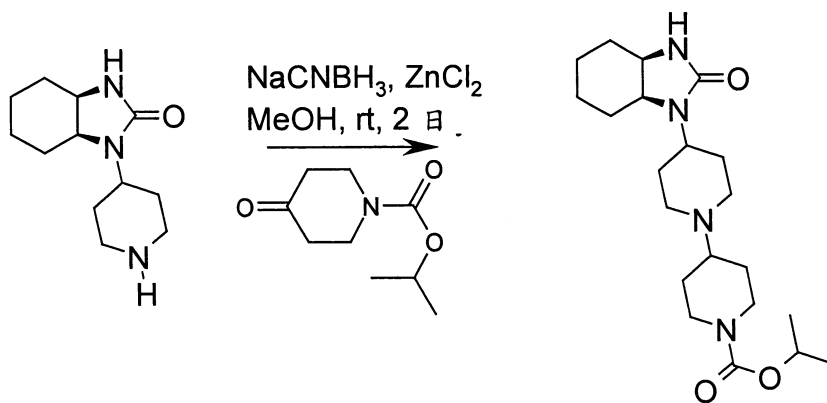
90%)。MS : (M+1) : 358.13

步驟I : (1-六氫吡啶-4-基-八氫)-苯并咪唑-2-酮之製備



化合物 4-(2-側氧基-八氫-苯并咪唑-1-基)-六氫吡啶-1-甲酸苄酯(1.45克, 4.06毫莫耳)於甲醇(25毫升)中之溶液添加 10% Pd/C (200毫克), 於 32 psi 在 Parr 氫化器中氫化 4 小時。於寅式鹽墊上濾除觸媒, 濃縮濾液, 產生標題化合物之固體(0.9克, 90.6%)。MS (M+1) : 224.3

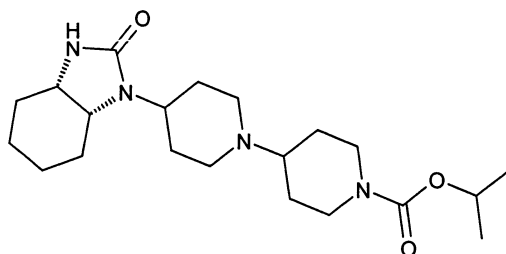
步驟J : 4-[(3aR,7aS)-2-側氧基八氫-1H-苯并咪唑-1-基]-1,4'-聯六氫吡啶-1'-甲酸異丙酯之製備



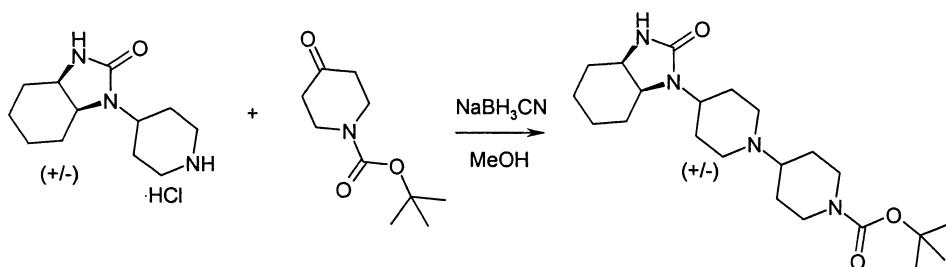
(1-六氫吡啶-4-基-八氫)-苯并咪唑-2-酮(0.9克, 4毫莫耳)及 4-側氧基-六氫吡啶-1-甲酸異丙酯(1.2克, 6.48毫莫耳)於甲醇(50毫升)中之混合物中添加氰基硼氫化鈉(0.750克, 12毫莫耳), 之後為氯化鋅(1.08克, 8毫莫耳), 反應

混合物於室溫攪拌歷經2日。於減壓下移除溶劑；於殘留物中添加30毫升1 M NaOH溶液。產物以二氯甲烷萃取(2x50毫升)。結合之有機萃取液於MgSO₄上乾燥，過濾並於減壓下濃縮產生粗製物質。產物以快速層析純化(二氯甲烷：MeOH=95：5)產生標題化合物之白色固體(0.395克，25%)。MS：(M+1)：393.23

實施例 63：4-[(3aS,7aR)-2-側氧基八氫-1H-苯并咪唑-1-基]-1,4'-聯六氫吡啶-1'-甲酸異丙酯



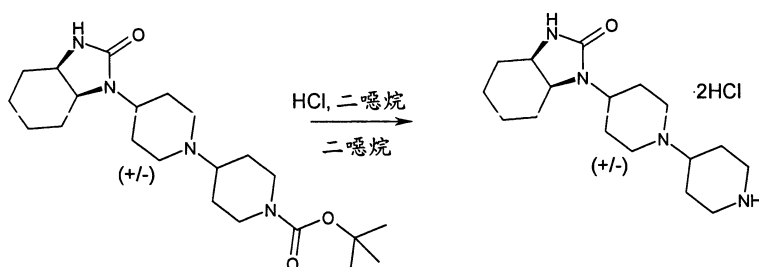
步驟 A：順-(+/-)-4-(2-側氧基八氫-1H-苯并咪唑-1-基)-1,4'-聯六氫吡啶-1'-甲酸第三丁酯之製備



順-(+/-)-1-六氫吡啶-4-基八氫-2H-苯并咪唑-2-酮鹽酸鹽(263毫克，1.01毫莫耳)於MeOH (5毫升)中之溶液中添加4-側氧基六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯(241毫克，1.21毫莫耳)。該混合物於室溫攪拌歷經30分鐘，之後添加氰基硼氫化鈉(95毫克，1.52毫莫耳)。該混合物於室溫攪拌

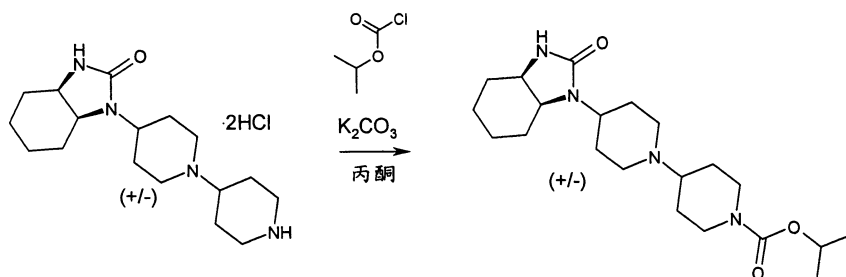
隔夜，添加附加量之4-側氧基六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯及
 氰基硼氫化鈉(各1當量)，於室溫再多攪拌3日。MeOH於
 真空中濃縮，殘留物溶解於二氯甲烷(20毫升)中且以水洗
 滌。有機層以MgSO₄乾燥，過濾並於真空中濃縮。提供標
 題化合物(244毫克，59%) MS (M+1): 407.4

步驟B：順-(+/-)-1-(1,4'-聯六氫吡啶-4-基)八氫-2H-苯并咪
 唑-2-酮鹽酸鹽之製備



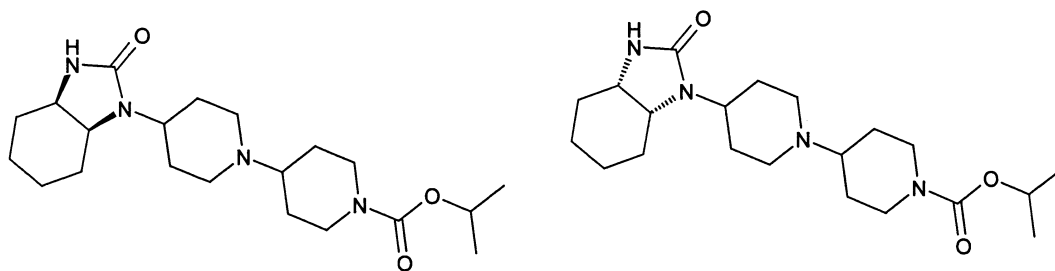
4N鹽酸之二噁烷溶液(1.0毫升，4.0毫莫耳)添加於步驟A
 順-(+/-)-4-(2-側氧基八氫-1H-苯并咪唑-1-基)-1,4'-聯六氫
 吡啶-1'-甲酸第三丁酯(244毫克，0.60毫莫耳)於二噁烷(5
 毫升)中之溶液中。反應於室溫攪拌歷經7小時且混合物於
 真空中濃縮。產物(251毫克)不進一步純化而直接使用於後
 續步驟。MS (M+1): 307.4

步驟C：順-(+/-)-4-(2-側氧基八氫-1H-苯并咪唑-1-基)-1,4'-
 聯六氫吡啶-1'-甲酸異丙酯之製備



步驟B之順-(+/-)-1-(1,4'-聯六氫吡啶-4-基)八氫-2H-苯并咪唑-2-酮鹽酸鹽(70毫克, 0.18毫莫耳)於5毫升丙酮中之溶液添加碳酸鉀(49毫克, 0.36毫莫耳), 之後為1M氯甲酸異丙酯之甲苯溶液(0.36毫升, 0.36毫莫耳)且混合物於室溫攪拌歷經3小時。移除溶劑產生殘留物, 其溶解於二氯甲烷且隨之添加水。該混合物通經 VARIAN CHEM ELUTTM柱匣。該柱匣以二氯甲烷(2x20毫升)潤洗。二氯甲烷溶液於真空中濃縮且粗製產物以高pH製備用LCMS純化H產生標題化合物(40毫克, 56%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1.14 - 1.21 (m, 1H), 1.23 (d, J = 6.25 Hz, 6H), 1.33 - 1.48 (m, 3H), 1.48 - 1.67 (m, 6H), 1.66 - 1.95 (m, 8H), 2.43 (t, J = 10.94 Hz, 1H), 2.71 (t, J = 12.21 Hz, 2H), 2.95 (dd, J = 21.09, 10.35 Hz, 2H), 3.52 - 3.63 (m, 2H), 3.68 (t, J = 12.01 Hz, 1H), 4.02 (s, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.80 - 4.98 (m, 1H)。MS (M+1): 393.3

步驟D: 對掌性分離



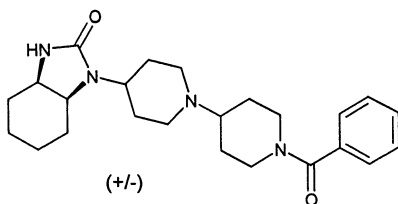
步驟C所得之外消旋混合物(35毫克)於對掌性OD管柱上分離(30% EtOH/己烷), 產生鏡像異構物, 異構物1及異構物2。

異構物1 (實施例63) (10毫克): (藉由與藉前述獨立方法

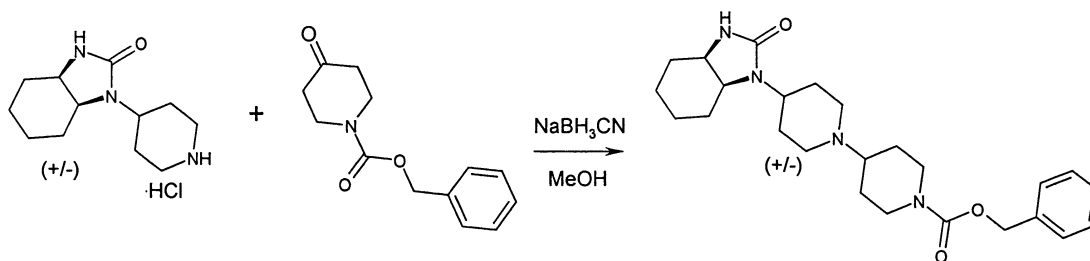
製備之實施例62比較滯留時間而確認為實施例) HPLC滯留時間=7.956分鐘, K' : 0.92 (Chiralpak OD管柱, 4.6 x 250毫米管柱 20%乙醇/80%己烷): ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) δ ppm 1.24 (d, $J = 6.25$ Hz, 6H), 1.33 - 1.46 (m, 1H), 1.50 - 1.66 (m, 15H), 1.65 - 1.78 (m, 2H), 1.75 - 2.08 (m, 4H), 2.21 - 2.56 (m, 1H) 2.64 - 3.13 (m, 2H), 3.49 - 3.86 (m, 2H), 4.00 - 4.41 (m, $J = 67.57$ Hz, 2H), 4.84 - 4.96 (m, 1H)。MS ($M+1$): 393.2。

異構物2 (實施例62) (10毫克): HPLC滯留時間= 9.160分鐘 (滯留時間與藉前述獨立方法製備之實施例62相同), K' : 1.21 (Chiralpak OD管柱, 4.6 x 250毫米管柱 20%乙醇/80%己烷) ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) δ ppm 0.84 - 1.15 (m, 2H), 1.24 (d, $J = 6.25$ Hz, 6H), 1.30 - 1.51 (m, 5H), 1.48 - 1.78 (m, 11H), 1.78 - 1.97 (m, 2H), 1.96 - 2.22 (m, 1H), 2.21 - 2.61 (m, 1H), 2.61 - 3.09 (m, 2H), 3.18 - 3.82 (m, 3H), 3.89 - 4.46 (m, 2H), 4.83 - 4.97 (m, 1H)。MS ($M+1$): 393.2

實施例64: 順(+/-)-1-(1'-苄醯基-1,4'-聯六氫吡啶-4-基)八氫-2H-苯并咪唑-2-酮

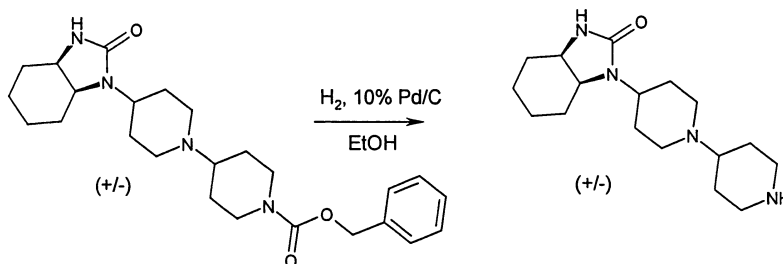


步驟A: 順(+/-)-苄基-4-(2-側氧基八氫-1H-苯并咪唑-1-基)-1,4'-聯六氫吡啶-1'-甲酸酯之製備



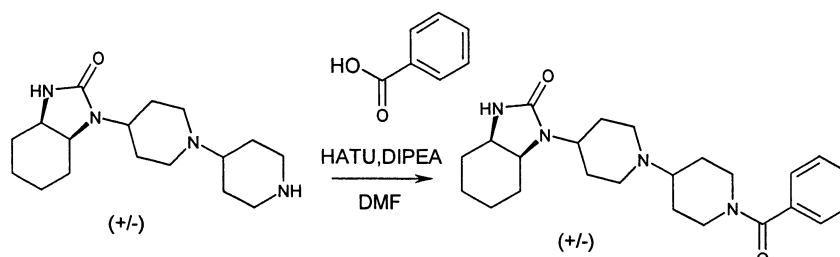
依循類似實施例 60 及 61 步驟 A 所描述之方法，製得順-
(+/-)-苄基-4-(2-側氧基八氫-1H-苯并咪唑-1-基)-1,4'-聯六
氫吡啶-1'-甲酸酯(800 毫克，94%)。MS (M+1): 441.4

步驟 B：順-(+/-)-1-(1,4'-聯六氫吡啶-4-基)八氫-2H-苯并咪
唑-2-酮之製備



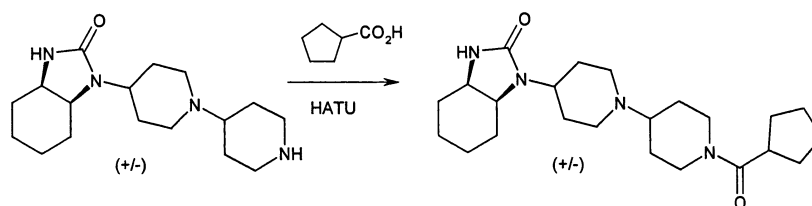
順-(+/-)-苄基-4-(2-側氧基八氫-1H-苯并咪唑-1-基)-1,4'-
聯六氫吡啶-1'-甲酸酯(800 毫克，1.82 毫莫耳)於 EtOH (50
毫升)中之溶液添加 10% Pd/C (80 毫克)且混合物於 40 psi 氫
化 3 小時。於寅氏鹽上濾出觸媒且移除溶劑，產生標題化
合物(372 毫克，67%)，其不進一步純化而使用。MS
(M+1): 306.0

步驟 C：順(+/-)-1-(1'-苄醯基-1,4'-聯六氫吡啶-4-基)八氫-
2H-苯并咪唑-2-酮之製備



苄酸 (21 毫克, 0.17 毫莫耳)、HATU (63 毫克, 0.17 毫莫耳) 及二異丙基乙基胺 (0.06 毫升, 0.34 毫莫耳) 於無水 DMF (3 毫升) 中之溶液於室溫攪拌歷經 10 分鐘。來自步驟 B: B 之製備之粗製順-(+/-)-1-(1,4'-聯六氫吡啶-4-基)八氫-2H-苯并咪唑-2-酮 (51 毫克, 0.17 毫莫耳) 添加於溶液且混合物於室溫攪拌歷經隔夜。於真空中移除溶劑, 殘留物溶解於二氯甲烷 (15 毫升), 以飽和 NaHCO_3 及鹽水洗滌且以 Na_2SO_4 乾燥。粗製產物以高 pH 製備用 LCMS 純化, 產生標題化合物 (28 毫克, 41%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 1.14 - 1.29 (m, 1H), 1.33 - 1.48 (m, 2H), 1.50 - 2.00 (m, 13H), 2.19 - 2.36 (m, 2H), 2.46 - 2.60 (m, 1H), 2.65 - 2.86 (m, 1H), 2.88 - 3.10 (m, 3H), 3.53 - 3.63 (m, 2H), 3.63 - 3.74 (m, 1H), 3.74 - 3.91 (m, 1H), 4.02 (s, 1H), 4.77 (d, J = 9.18 Hz, 1H), 7.36 - 7.44 (m, 5H)。MS ($M+1$): 411.2

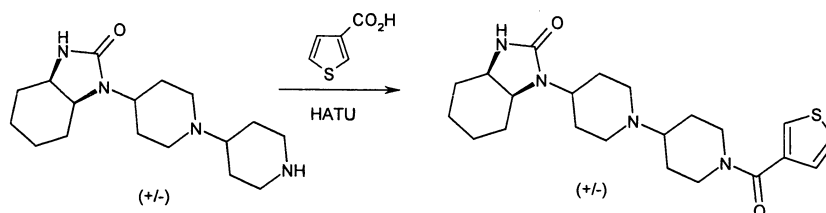
實施例 65: 順(+/-)-1-[1'-(環戊基羰基)-1,4'-聯六氫吡啶-4-基]八氫-2H-苯并咪唑-2-酮



依循實施例 64 步驟 C 之方法, 製得順(+/-)-1-[1'-(環戊基羰基)-1,4'-聯六氫吡啶-4-基]八氫-2H-苯并咪唑-2-酮 (20 毫克, 20%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.07 - 1.27 (m, 1H), 1.31 - 1.47 (m, 3H), 1.47 - 1.98 (m, 20H), 2.14 -

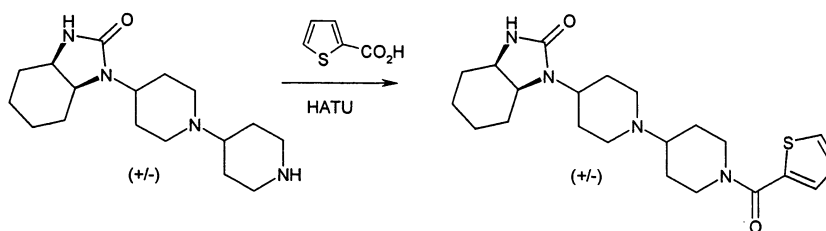
2.37 (m, 2H), 2.39 - 2.65 (m, 2H), 2.81 - 3.06 (m, 4H), 3.49 - 3.66 (m, 2H), 3.68 (t, $J = 11.91$ Hz, 1H), 3.93 - 4.13 (m, 2H), 4.69 (d, $J = 13.28$ Hz, 1H)。MS (M+1) : 403.3

實施例 66：順(+/-)-1-[1'-(3-噻吩基羧基)-1,4'-聯六氫吡啶-4-基]八氫-2H-苯并咪唑-2-酮



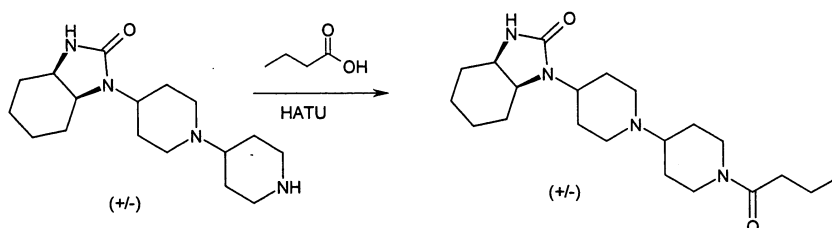
依循實施例 64 步驟 C 之方法，製得順(+/-)-1-[1'-(3-噻吩基羧基)-1,4'-聯六氫吡啶-4-基]八氫-2H-苯并咪唑-2-酮(17 毫克，19%)。 ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) δ ppm 1.13 - 1.30 (m, 1H), 1.31 - 2.04 (m, 17H), 2.14 - 2.40 (m, 2H), 2.46 - 2.62 (m, 1H), 2.65 - 3.16 (m, 3H), 3.53 - 3.63 (m, 2H), 3.63 - 3.75 (m, 1H), 3.94 - 4.12 (m, 1H), 4.71 (s, 1H), 7.17 (dd, $J = 4.98, 1.07$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J = 5.08, 2.93$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J = 2.83, 0.88$ Hz, 1H)。MS (M+1) : 417.3

實施例 67：順(+/-)-1-[1'-(2-噻吩基羧基)-1,4'-聯六氫吡啶-4-基]八氫-2H-苯并咪唑-2-酮



依循實施例 64 步驟 C 之方法，製得順(+/-)-1-[1'-(2-噻吩基羰基)-1,4'-聯六氫吡啶-4-基]八氫-2H-苯并咪唑-2-酮(39 毫克，33%)。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃): δ ppm 1.13 - 1.28 (m, 1H), 1.33 - 1.45 (m, 1H), 1.45 - 1.98 (m, 15H), 2.19 - 2.35 (m, 2H), 2.45 - 2.62 (m, 1H), 2.85 - 3.08 (m, 4H), 3.53 - 3.63 (m, 2H), 3.63 - 3.76 (m, 1H), 4.03 (s, 1H), 4.50 (s, 1H), 7.04 (dd, *J* = 4.98, 3.61 Hz, 1H), 7.25 - 7.30 (m, 1H), 7.43 (dd, *J* = 4.98, 0.88 Hz, 1H)。MS (M+1): 417.3

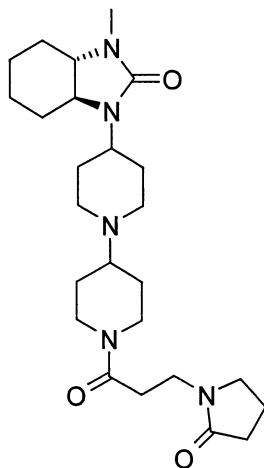
實施例 68：順(+/-)-1-(1'-丁醯基-1,4'-聯六氫吡啶-4-基)八氫-2H-苯并咪唑-2-酮



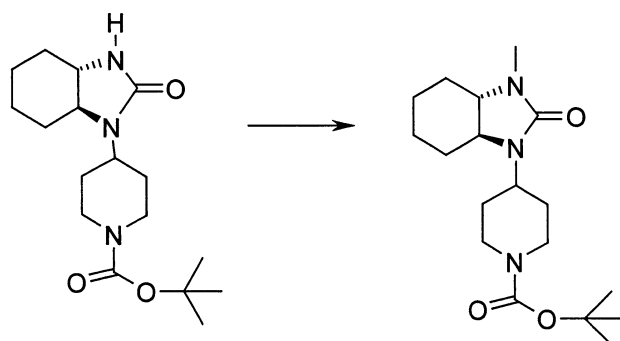
依循實施例 64 步驟 C 之方法，製得順(+/-)-1-(1'-丁醯基-1,4'-聯六氫吡啶-4-基)八氫-2H-苯并咪唑-2-酮(20 毫克，18%)。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃): δ ppm 0.96 (t, *J* = 7.32 Hz, 3H), 1.12 - 1.28 (m, 1H), 1.30 - 1.97 (m, 17H), 2.16 - 2.37 (m, 4H), 2.39 - 2.60 (m, 2H), 2.81 - 3.08 (m, 3H), 3.50 - 3.63 (m, 2H), 3.62 - 3.79 (m, 1H), 3.91 (d, *J* = 12.50 Hz, 1H), 4.01 (s, 1H), 4.68 (d, *J* = 12.89 Hz, 1H)。MS (M+1): 377.3

實施例 69：(3aS,7aS)-1-甲基-3-[1-[1-[3-(2-側氧基吡咯啶-

1-基)丙醯基]-4-六氫吡啶基]-4-六氫吡啶基]-3a,4,5,6,7,7a-
六氫苯并咪唑-2-酮

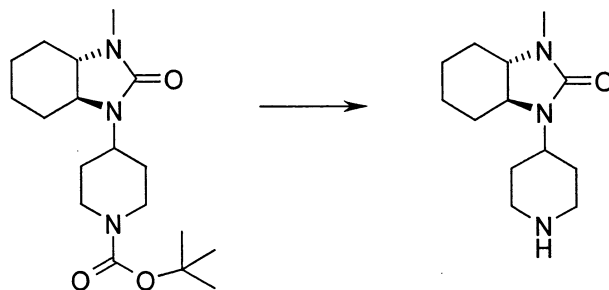


步驟 A：4-[(3aS,7aS)-3-甲基-2-側氧基八氫-1H-苯并咪唑-
1-基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯之製備



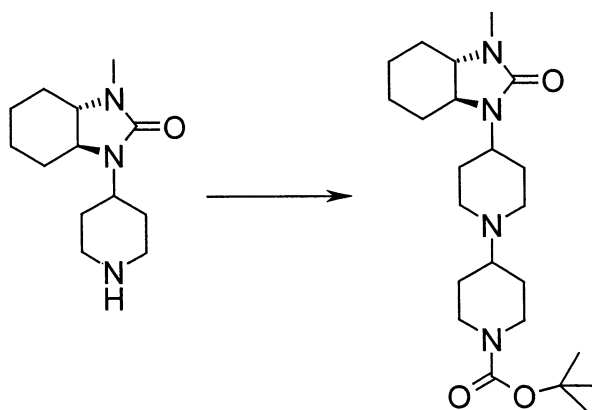
(3aS,7aS)-1-六氫吡啶-4-基八氫-2H-苯并咪唑-2-酮 (1.5
克，4.64毫莫耳) 於 DMF (30 毫升) 中之溶液添加 NaH (0.56
克，14毫莫耳) 且於室溫攪拌一小時。之後逐滴添加甲基
碘 (0.35 毫升，5.65毫莫耳) 且於室溫攪拌 2 小時。反應隨之
藉緩緩添加冰/水而中止反應並於減壓下移除溶劑。殘留
物溶解於二氯甲烷，以飽和 NaHCO₃ 水溶液且隨之以鹽水
洗滌，乾燥並於真空中濃縮產生標題化合物，其不加純化
而使用於後續步驟。MS (M+1)：338.3

步驟B：(3a*S*,7a*S*)-1-甲基-3-六氫吡啶-4-基八氫-2*H*-苯并咪唑-2-酮之製備



粗製 4-[(3a*S*,7a*S*)-3-甲基-2-側氧基八氫-1*H*-苯并咪唑-1-基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯溶解於二噁烷(10毫升)中且隨之添加 4 M HCl (5毫升)。該混合物於室溫攪拌且之後於真空中濃縮，產生黃青色固體(1.38克)。該鹽隨之以 MP-碳酸鹽處理產生標題化合物之游離鹼。MS (M+1)：238.3

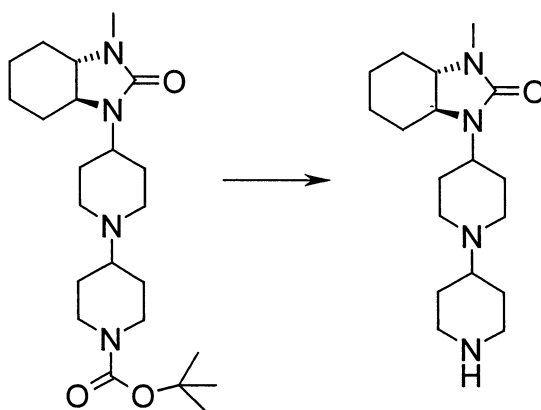
步驟C：4-[(3a*S*,7a*S*)-3-甲基-2-側氧基八氫-1*H*-苯并咪唑-1-基]-1,4'-聯六氫吡啶-1'-甲酸第三丁酯之製備



(3a*S*,7a*S*)-1-甲基-3-六氫吡啶-4-基八氫-2*H*-苯并咪唑-2-酮(1.13克，4.75毫莫耳)溶解於MeOH (10毫升)中且隨之添加 4-側氧基六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯(1克，5.02毫莫耳)。

添加於 MeOH (2 毫升) 中含有 氰基硼氫化鈉 (0.49 克, 7.10 毫莫耳) 及 ZnCl_2 (0.38 克, 2.79 毫莫耳) 之溶液, 該混合物於室溫攪拌隔夜。隨之於減壓下移除溶劑且殘留物溶解於二氯甲烷 (150 毫升)。有機層以 1N NaOH (10 毫升) 及鹽水 (5 毫升) 洗滌, 乾燥並於真空中濃縮。殘留物以管柱層析純化 (二氯甲烷-MeOH 梯度), 產生標題化合物之白色固體 (1.6 克, 80%)。MS (M+1): 421.4。

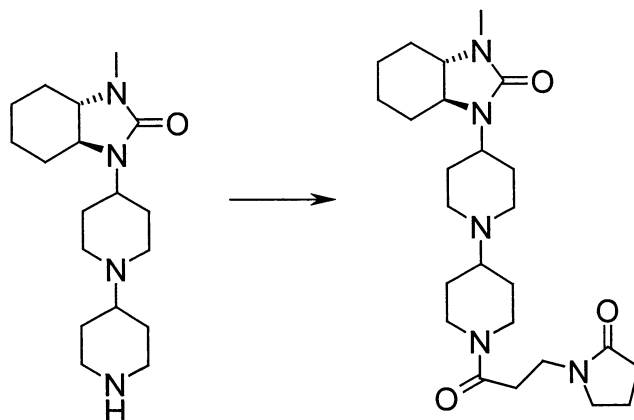
步驟 D: (3aS,7aS)-1-(1,4'-聯六氫吡啶-4-基)-3-甲基八氫-2H-苯并咪唑-2-酮之製備



4-[(3aS,7aS)-3-甲基-2-側氧基八氫-1H-苯并咪唑-1-基]-1,4'-聯六氫吡啶-1'-甲酸第三丁酯 (1.6 克, 3.80 毫莫耳) 溶解於 MeOH (20 毫升), 添加 4M HCl 之二噁烷溶液 (4 毫升) 且混合物於室溫攪拌歷經 2 小時。混合物隨後於真空中濃縮, 產生黃青色固體, 其以 MeOH 洗滌, 產生標題化合物之 HCl 鹽的白色固體 (1.1 克, 4 步驟 B: s 之製備 60%)。MS (M+1): 321.3

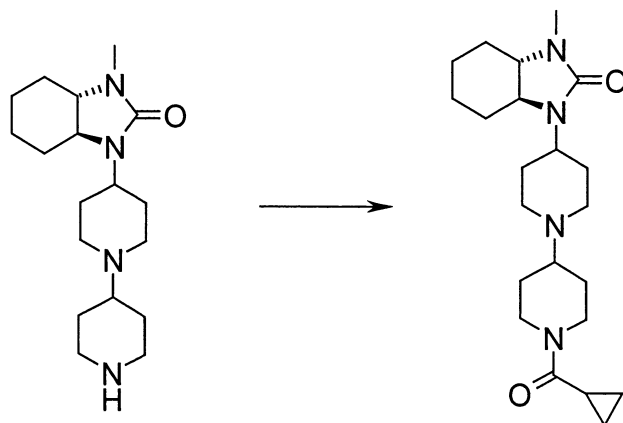
步驟 E: (3aS,7aS)-1-甲基-3-[1-[1-[3-(2-側氧基吡咯啶-1-

基)丙醯基]-4-六氫吡啶基]-4-六氫吡啶基]-3a,4,5,6,7,7a-六
 氫苯并咪唑-2-酮)之製備



(3a*S*,7a*S*)-1-(1,4'-聯六氫吡啶-4-基)-3-甲基八氫-2*H*-苯并
 咪唑-2-酮。2 HCl (71毫克, 0.18毫莫耳)於DMF (4毫升)中
 之溶液於室溫添加二異丙基乙基胺(0.1毫升, 0.57毫莫耳)
 及3-(2-側氧基吡咯啉-1-基)丙酸(34毫克, 0.2毫莫耳), 該
 混合物經超音波振盪以溶解起始物質且隨之添加HATU (75
 毫克, 0.2毫莫耳)。於減壓下移除溶劑且混合物於二氯甲
 烷(60毫升)中稀釋。該混合物以1N NaOH(5毫升)及鹽水(5
 毫升)洗滌, 並於真空中濃縮。殘留物隨後以高pH製備用
 LCMS純化, 產生標題化合物之白色固體(44毫克, 49%)。
 HCl鹽-1H NMR (400 MHz, 甲醇-D₄) δ ppm 1.24 - 1.53
 (m, 4 H), 1.53 - 1.71 (m, 1 H), 1.76 - 2.11 (m, 7 H), 2.10 -
 2.37 (m, 4 H), 2.41 (t, *J*=8.20 Hz, 3 H), 2.55 - 2.81 (m, 4
 H), 2.66 (s, 3 H), 2.87 - 3.01 (m, 1 H), 3.05 - 3.22 (m, 3 H),
 3.39 - 3.67 (m, 8 H), 3.74 - 3.89 (m, 1 H), 4.14 (d, *J*=14.45
 Hz, 1 H), 4.67 (d, *J*=13.67 Hz, 1 H)。MS (*M*+1): 460.2

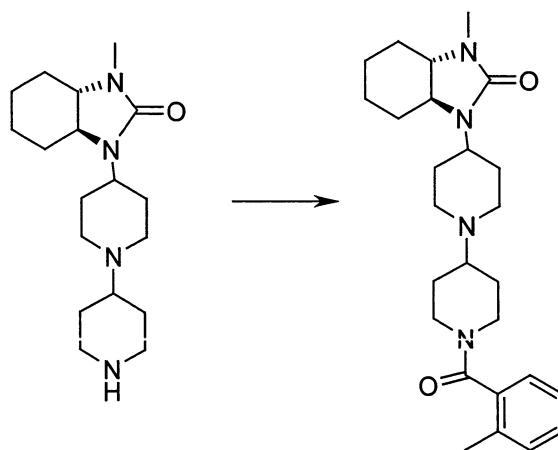
實施例 70：(3aS,7aS)-3-[1-[1-(環丙烷羰基)-4-六氫吡啶基]-4-六氫吡啶基]-1-甲基-3a,4,5,6,7,7a-六氫苯并咪唑-2-酮



(3aS,7aS)-1-(1,4'-聯六氫吡啶-4-基)-3-甲基八氫-2H-苯并咪唑-2-酮. 2 HCl (71毫克, 0.18毫莫耳)於DMF (4毫升)中之溶液於室溫添加二異丙基乙基胺(0.1毫升, 0.57毫莫耳)及環丙烷甲酸(32微升, 0.4毫莫耳), 該混合物經超音波振盪以溶解起始物質且隨之添加HATU (75毫克, 0.2毫莫耳)。該反應混合物於室溫攪拌並於減壓下移除溶劑。殘留物溶解於二氯甲烷(60毫升), 混合物以1N NaOH(5毫升)及鹽水(5毫升)洗滌, 之後於真空中濃縮。粗製產物隨之以高pH製備用LCMS純化, 產生標題化合物之白色固體, 其轉化成其HCl鹽(60毫克, 78%)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-D₄) δ ppm 0.72 - 0.95 (m, 4 H), 1.24 - 1.53 (m, 6 H), 1.61 (d, J=12.50 Hz, 1 H), 1.70 (d, J=14.06 Hz, 1 H), 1.79 - 2.02 (m, 7 H), 2.03 - 2.12 (m, 1 H), 2.21 - 2.38 (m, 3 H), 2.50 - 2.65 (m, 2 H), 2.65 (s, 3 H), 2.87 - 2.98 (m, 1 H), 2.99 - 3.12 (m, 2 H), 3.14 (d, J=13.28 Hz, 1 H), 3.34 (s, 1

H), 3.51 - 3.73 (m, 1 H), 4.40 (d, J=13.28 Hz, 1 H), 4.56 (d, J=12.89 Hz, 1 H)。MS (M+1): 389.2。

實施例 71: (3aS,7aS)-1-甲基-3-[1-[1-(2-甲基苄基)-4-六氫吡啶基]-4-六氫吡啶基]-3a,4,5,6,7,7a-六氫苯并咪唑-2-酮

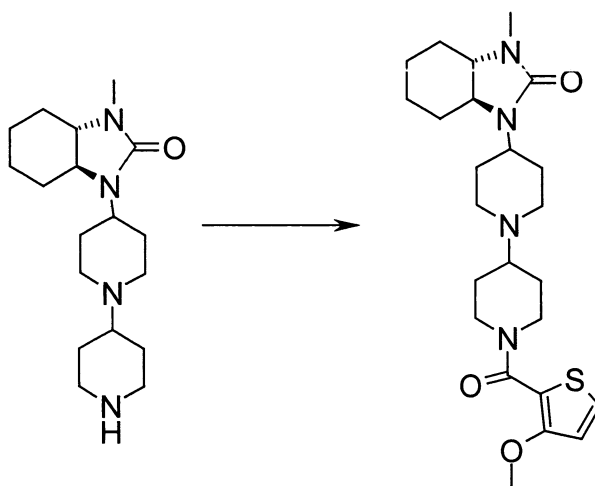


(3aS,7aS)-1-(1,4'-聯六氫吡啶-4-基)-3-甲基八氫-2H-苯并咪唑-2-酮. 2 HCl (71毫克, 0.18毫莫耳)於DMF (4毫升)中之溶液於室溫添加二異丙基乙基胺(0.1毫升, 0.57毫莫耳)及2-甲基苄酸(30毫克, 0.2毫莫耳), 混合物隨後經超音波振盪以溶解起始物質, 且隨之添加HATU (75毫克, 0.2毫莫耳)。該反應混合物於室溫攪拌並於減壓下移除溶劑。該混合物溶解於二氯甲烷(60毫升), 以1N NaOH(5毫升)及鹽水(5毫升)洗滌, 之後於真空中濃縮。殘留物隨後以高pH製備用LCMS純化, 產生標題化合物之白色固體(44毫克, 51%)。(HCl鹽) ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- D_4) δ ppm 1.23 - 1.56 (m, 5 H), 1.60 (d, J=12.89 Hz, 1 H), 1.69 (d, J=11.72 Hz, 1 H), 1.74 - 1.96 (m, 6 H), 1.97 - 2.11 (m, 2 H), 2.23 (s, 3 H), 2.15 - 2.38 (m, 3 H), 2.51 - 2.62 (m, 2 H),

2.64 (s, 3 H), 2.83 (t, $J=11.91$ Hz, 1 H), 2.94 (t, $J=10.16$ Hz, 1 H), 3.04 (t, $J=11.72$ Hz, 3 H), 3.39 - 3.54 (m, 1 H), 3.57 - 3.71 (m, 1 H), 4.74 (d, $J=12.89$ Hz, 1 H), 7.03 - 7.42 (m, 4 H)。

MS ($M+1$): 439.3。

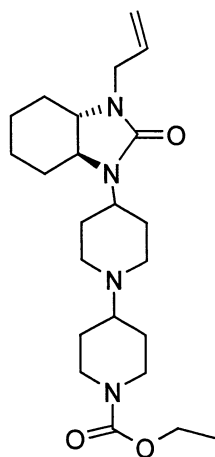
實施例 72: (3aS,7aS)-1-[1-[1-(3-甲氧基噻吩-2-羰基)-4-六氫吡啶基]-4-六氫吡啶基]-3-甲基-3a,4,5,6,7,7a-六氫苯并咪唑-2-酮



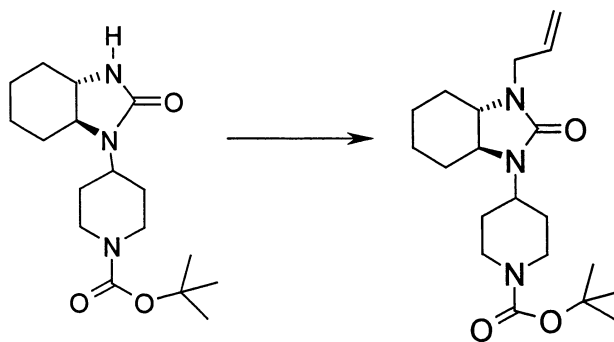
(3aS,7aS)-1-(1,4'-聯六氫吡啶-4-基)八氫-2H-苯并咪唑-2-酮.2 HCl (71毫克, 0.18毫莫耳)於DMF (4毫升)中之溶液於室溫添加二異丙基乙基胺(0.1毫升, 0.57毫莫耳)及3-甲氧基噻吩-2-甲酸(35毫克, 0.2毫莫耳), 混合物隨後經超音波振盪以溶解起始物質且隨之添加HATU (75毫克, 0.2毫莫耳)。於減壓下移除溶劑且混合物於二氯甲烷(60毫升)中稀釋。該混合物以1N NaOH(5毫升)及鹽水(5毫升)洗滌, 並於真空中濃縮。殘留物隨後以高pH製備用LCMS純化, 產生標題化合物之白色固體(49毫克, 55%)。¹H NMR

(400 MHz, 氯仿-D) δ ppm 1.21 - 1.41 (m, 4 H), 1.42 - 1.56 (m, 2 H), 1.57 - 1.67 (m, 1 H), 1.67 - 1.88 (m, 7 H), 1.99 (d, $J=8.98$ Hz, 2 H), 2.15 - 2.34 (m, 3 H), 2.40 - 2.57 (m, 2 H), 2.65 (s, 3 H), 2.78 - 2.89 (m, 2 H), 2.93 (t, $J=9.96$ Hz, 2 H), 3.43 (s, 1 H), 3.64 - 3.81 (m, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 4.11 - 4.47 (m, 1 H), 6.74 (d, $J=5.47$ Hz, 1 H), 7.29 (d, $J=5.47$ Hz, 1 H)。MS ($M+1$): 461.2。

實施例 73：4-[4-[(3aS,7aS)-2-側氧基-3-丙-2-烯基-3a,4,5,6,7,7a-六氫苯并咪唑-1-基]-1-六氫吡啶基]六氫吡啶-1-甲酸乙酯

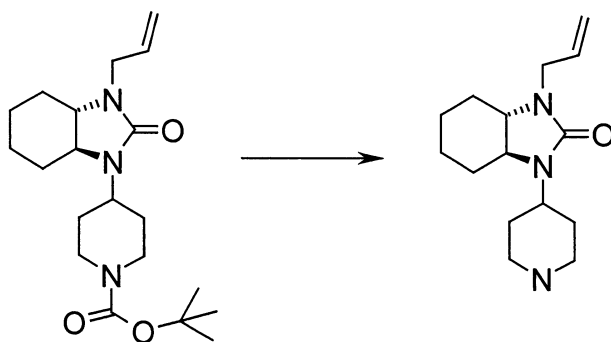


步驟 A：4-[(3aS,7aS)-3-烯丙基-2-側氧基八氫-1H-苯并咪唑-1-基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯之製備



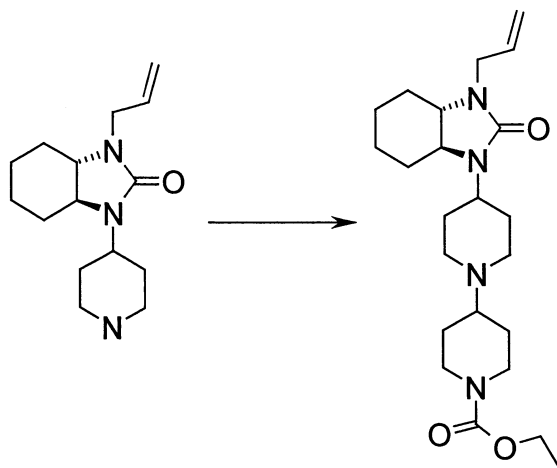
(3a*S*,7a*S*)-1-六氫吡啶-4-基八氫-2*H*-苯并咪唑-2-酮(0.4克, 1.24毫莫耳)於DMF (10毫升)中之溶液中添加NaH (123毫克, 3.1毫莫耳)。混合物隨後於室溫攪拌一小時。隨後逐滴添加烯丙基碘(0.13毫升, 1.36毫莫耳)且持續攪拌2小時。反應藉緩緩添加冰/水而中止, 並於減壓下移除溶劑。殘留物於二氯甲烷中稀釋(120毫升)且以水(5毫升)及隨之鹽水洗滌, 乾燥並於真空中濃縮, 產生標題化合物, 其無任何純化下使用於後續步驟。MS (M+1): 364.4。

步驟B: (3a*S*,7a*S*)-1-烯丙基-3-六氫吡啶-4-基八氫-2*H*-苯并咪唑-2-酮之製備



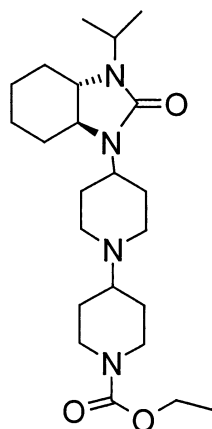
4-[(3a*S*,7a*S*)-3-烯丙基-2-側氧基八氫-1*H*-苯并咪唑-1-基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯溶解於甲醇(20毫升)中且隨之添加4 M HCl (7毫升)。該混合物於室溫攪拌且之後於真空中濃縮。該鹽隨之使用MP-碳酸鹽轉化成游離鹼。MS (M+1): 264.2。

步驟C: 4-[(3a*S*,7a*S*)-3-烯丙基-2-側氧基八氫-1*H*-苯并咪唑-1-基]-1,4'-聯六氫吡啶-1'-甲酸乙酯之製備

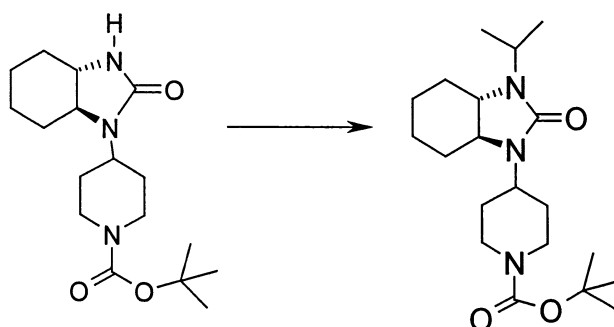


(3a*S*,7a*S*)-1-烯丙基-3-六氢吡啶-4-基八氢-2*H*-苯并咪唑-2-酮(183毫克, 0.69毫莫耳)溶解於MeOH (2毫升)中且添加4-側氧基六氢吡啶-1-甲酸乙酯(100微升, 0.66毫莫耳)。之後於室溫逐滴添加氰基硼氫化鈉(82毫克, 1.19毫莫耳)及氯化鋅(47毫克, 0.34毫莫耳)於MeOH (1毫升)中之溶液。混合物隨後攪拌3小時且隨之添加更多氰基硼氫化鈉(40毫克), 混合物於室溫攪拌隔夜。隨之於減壓下移除溶劑且殘留物於二氯甲烷中稀釋(80毫升)。以1N NaOH(5毫升)及鹽水洗滌, 乾燥並於真空中濃縮。殘留物以高pH製備用LCMS純化, 產生標題化合物(120毫克)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-D₄) δppm 1.24 (t, *J*=7.03 Hz, 3 H), 1.28 - 1.48 (m, 6 H), 1.53 - 1.64 (m, 1 H), 1.65 - 1.74 (m, 1 H), 1.77 - 1.99 (m, 6 H), 1.99 - 2.10 (m, 1 H), 2.22 - 2.36 (m, 3 H), 2.42 - 2.58 (m, 1 H), 2.69 - 2.86 (m, 3 H), 2.89 - 3.11 (m, 3 H), 3.56 - 3.71 (m, 1 H), 3.72 - 3.78 (m, 2 H), 4.09 (q, *J*=7.16 Hz, 2 H), 4.17 (d, *J*=13.28 Hz, 2 H), 5.03 - 5.26 (m, 2 H), 5.62 - 5.84 (m, 1 H)。MS (*M*+1): 419.2

實施例 74：4-[(3a*S*,7a*S*)-3-異丙基-2-側氧基八氫-1*H*-苯并咪唑-1-基]-1,4'-聯六氫吡啶-1'-甲酸乙酯

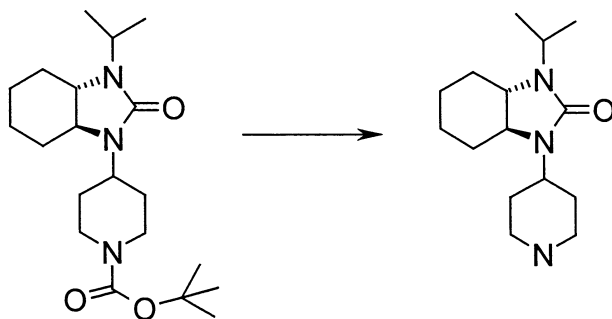


步驟 A：4-[(3a*S*,7a*S*)-3-異丙基-2-側氧基八氫-1*H*-苯并咪唑-1-基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯之製備



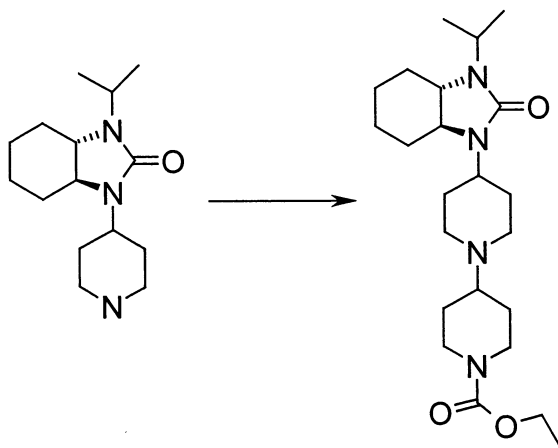
(3a*S*,7a*S*)-1-六氫吡啶-4-基八氫-2*H*-苯并咪唑-2-酮 (0.4 克，1.24 毫莫耳) 於 DMF (10 毫升) 中之溶液中添加 NaH (123 毫克，3.1 毫莫耳) 且混合物隨後於室溫攪拌一小時。隨後逐滴添加異丙基碘 (0.14 毫升，1.36 毫莫耳) 且持續攪拌 2 小時。反應藉緩緩添加冰/水而中止，並於減壓下移除溶劑。殘留物於二氯甲烷中稀釋 (120 毫升) 且以水洗滌 (5 毫升) 及鹽水，乾燥並於真空中濃縮產生標題化合物，其無任何純化下使用於後續步驟。MS (M+1)：366.3。

步驟B：(3a*S*,7a*S*)-1-異丙基-3-六氫吡啶-4-基八氫-2*H*-苯并咪唑-2-酮之製備



4-[(3a*S*,7a*S*)-3-異丙基-2-側氧基八氫-1*H*-苯并咪唑-1-基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯溶解於甲醇(20毫升)且隨之添加4 M HCl (7毫升)。該混合物於室溫攪拌且之後於真空中濃縮，產生標題化合物。MS (M+1)：266.34

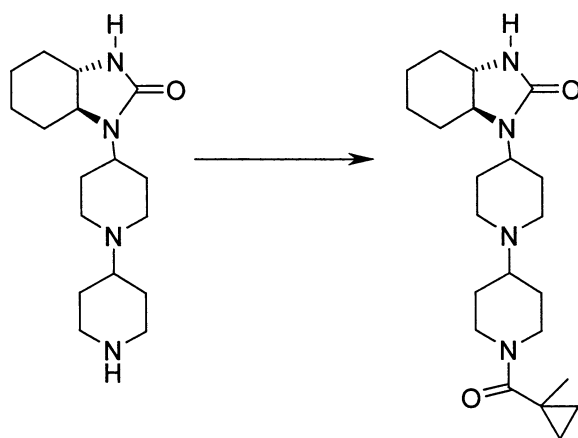
步驟C：4-[(3a*S*,7a*S*)-3-異丙基-2-側氧基八氫-1*H*-苯并咪唑-1-基]-1,4'-聯六氫吡啶-1'-甲酸乙酯之製備



(3a*S*,7a*S*)-1-異丙基-3-六氫吡啶-4-基八氫-2*H*-苯并咪唑-2-酮(85毫克，0.3毫莫耳)溶解於MeOH (2毫升)且添加4-側氧基六氫吡啶-1-甲酸乙酯(48微升，0.32毫莫耳)。於室溫逐滴添加氰基硼氫化鈉(31毫克，0.45毫莫耳)及氯化鋅(20

毫克，0.15毫莫耳)於MeOH (1毫升)中之溶液。混合物隨後攪拌3小時且隨之添加更多氰基硼氫化鈉(40毫克)且混合物於室溫攪拌隔夜。隨之於減壓下移除溶劑，殘留物於二氯甲烷中稀釋(80毫升)且以1N NaOH(5毫升)、鹽水洗滌，隨之乾燥並於真空中濃縮。殘留物以高pH製備用LCMS純化，產生標題化合物(30毫克)。游離鹼-¹H NMR (400 MHz, 甲醇-D₄): δ ppm 1.14 (dd, $J=6.84, 5.27$ Hz, 6 H), 1.20 (t, $J=7.23$ Hz, 3 H), 1.28 - 1.45 (m, 6 H), 1.54 (d, $J=12.50$ Hz, 1 H), 1.61 - 1.69 (m, 1 H), 1.75 - 1.92 (m, 6 H), 2.12 - 2.32 (m, 4 H), 2.38 - 2.52 (m, 1 H), 2.64 - 2.81 (m, 2 H), 2.80 - 2.92 (m, 2 H), 2.92 - 3.05 (m, 2 H), 3.52 - 3.65 (m, 1 H), 3.83 - 3.98 (m, 1 H), 4.05 (q, $J=7.03$ Hz, 2 H), 4.13 (d, $J=13.28$ Hz, 2 H)。MS ($M+1$): 421.4。

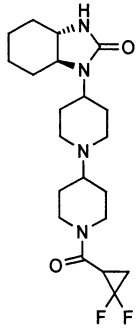
實施例 75: (3aS,7aS)-1-(1'-(1-甲基環丙烷羰基)-1,4'-聯六氫吡啶-4-基)六氫-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

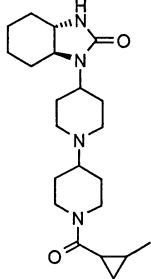
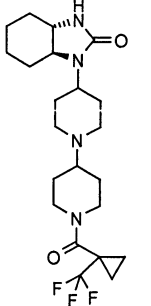
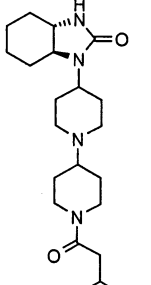


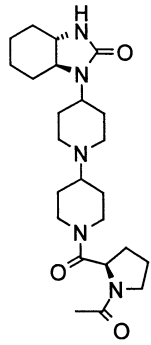
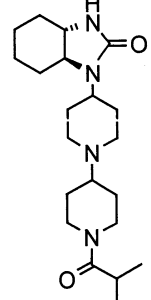
HBTU (284毫克，0.75毫莫耳)添加於1-甲基環丙烷甲酸(75毫克，0.75毫莫耳)、N,N-二異丙基乙基胺(194毫克，

1.50 毫莫耳)及(3aS,7aS)-1-(1,4'-聯六氫吡啶-4-基)六氫-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(153.22 毫克, 0.50 毫莫耳)於DMA(10 毫升)中之溶液中且於室溫攪拌歷經隔夜。於真空中濃縮, 於二氯甲烷中稀釋(50 毫升)且以飽和NaHCO₃(10 毫升)洗滌。有機層以MgSO₄乾燥, 過濾並於真空中濃縮。粗製產物以高pH製備用LCMS純化產生標題化合物(40 毫克, 20.6%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-D): δ ppm 0.51 - 0.59 (m, 2 H) 0.86 - 0.94 (m, 2 H) 1.30 (s, 3 H) 1.33 - 1.45 (m, 6 H) 1.68 (s, 1 H) 1.74 - 1.84 (m, 7 H) 1.96 (d, *J*=10.16 Hz, 1 H) 2.21 - 2.32 (m, 3 H) 2.48 (t, *J*=11.13 Hz, 1 H) 2.76 (s, 1 H) 2.92 - 3.03 (m, 4 H) 3.71 - 3.81 (m, 1 H) 4.49 (s, 3 H)。MS (M+1): 389.2

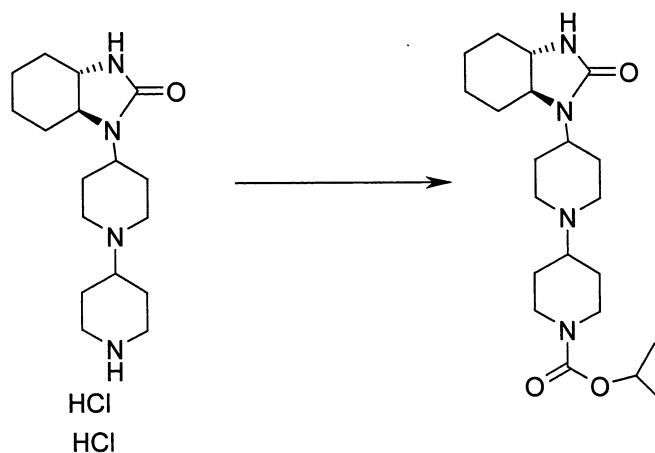
實施例 76 至 81: 實施例 76 至 81 係經由類似實施例 75 之 HBTU 偶合方法, 自(3aS,7aS)-1-(1,4'-聯六氫吡啶-4-基)八氫-2H-苯并咪唑-2-酮及自對應之羧酸開始製備

結構 (實施例)	名稱	數據
 (76)	(3aS,7aS)-1-(1'-(2,2-二氟環丙烷羰基)-1,4'-聯六氫吡啶-4-基)六氫-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(非鏡像異構物之混合物)	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿-D): δ ppm 1.35 - 1.47 (m, 5 H) 1.61 - 1.72 (m, 2 H) 1.80 (dd, <i>J</i> =19.14, 9.37 Hz, 6 H) 1.87 - 1.99 (m, 2 H) 2.09 - 2.17 (m, 1 H) 2.21 - 2.33 (m, 3 H) 2.47 - 2.57 (m, 2 H) 2.62 - 2.69 (m, 1 H) 2.94 (m, 2 H) 2.97 - 3.05 (m, 2 H) 3.11 (td, <i>J</i> =11.72, 6.25 Hz, 1 H) 3.71 - 3.81 (m, 1 H) 4.07 (d, <i>J</i> =12.11 Hz, 1 H) 4.53 (s, 1 H) 4.57 - 4.67 (m, 1 H)。 MS (M+1) = 411.2。

 (77)	(3aS,7aS)-1-(1'-(2-甲基環丙烷羰基)-1,4'-聯六氫吡啶-4-基)六氫-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(非鏡像異構物之混合物)	¹H NMR (400 MHz, 氯仿-D) : δ ppm 0.52 - 0.59 (m, 1 H) 1.11 (d, J=5.86 Hz, 3 H) 1.15 (d, J=3.52 Hz, 1 H) 1.33 - 1.45 (m, 7 H) 1.63 - 1.73 (m, 1 H) 1.77 (s, 2 H) 1.79 (d, J=9.37 Hz, 5 H) 1.96 (d, J=10.55 Hz, 1 H) 2.30 (d, J=10.16 Hz, 3 H) 2.47 - 2.59 (m, 2 H) 2.93 - 3.03 (m, 5 H) 3.71 - 3.81 (m, 1 H) 4.23 (d, J=12.11 Hz, 1 H) 4.59 (s, 1 H) 4.64 (s, 1 H)。 MS (M+1) = 389.2。
 (78)	(3aS,7aS)-1-(1'-(1-(三氟甲基)環丙烷羰基)-1,4'-聯六氫吡啶-4-基)六氫-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮	¹H NMR (400 MHz, 氯仿-D) : δ ppm 1.12 - 1.16 (m, 2 H) 1.30 - 1.35 (m, 2 H) 1.36 - 1.44 (m, 6 H) 1.60 (s, 1 H) 1.69 (m, 1 H) 1.74 - 1.81 (m, 6 H) 1.83 (s, 2 H) 1.96 (d, J=11.33 Hz, 1 H) 2.20 - 2.31 (m, 3 H) 2.45 - 2.51 (m, 1 H) 2.91 - 3.03 (m, 5 H) 3.71 - 3.80 (m, 1 H) 4.41 (s, 2 H)。 MS (M+1) = 443.2。
 (79)	(3aS,7aS)-1-[1'-(3-甲基丁醯基)-1,4'-聯六氫吡啶-4-基]八氫-2H-苯并咪唑-2-酮	¹H NMR (400 MHz, 氯仿-D) : δ ppm 0.92 (d, J=6.64 Hz, 6 H) 1.29 - 1.41 (m, 6 H) 1.60 - 1.68 (m, 1 H) 1.69 - 1.80 (m, 6 H) 1.92 (d, J=10.94 Hz, 1 H) 2.02 - 2.11 (m, J=13.48, 7.03, 6.74, 6.74 Hz, 1 H) 2.15 - 2.27 (m, 5 H) 2.39 - 2.51 (m, 2 H) 2.87 - 2.99 (m, 6 H) 3.66 - 3.76 (m, 1 H) 3.88 (d, J=12.89 Hz, 1 H) 4.53 (s, 1 H) 4.65 (d, J=12.89 Hz, 1 H)。 MS (M+1) = 391.2。

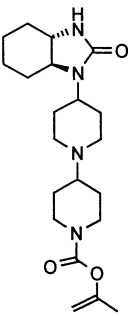
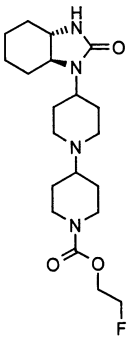
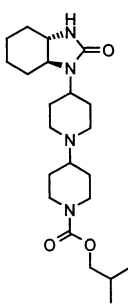
 (80)	(3aS,7aS)-1-[1'-(1-乙基-2-氧-D-脯胺基)-1,4'-联六氢吡啶-4-基]八氢-2H-苯并咪唑-2-酮	¹H NMR (400 MHz, 氯仿-D) : δ ppm 1.11 - 1.49 (m, 5 H), 1.51 - 1.96 (m, 11 H), 1.95 - 2.30 (m, 4 H), 2.01 (s, 3 H), 2.33 - 2.64 (m, 2 H), 2.75 - 2.99 (m, 5 H), 2.98 - 3.19 (m, 1 H), 3.30 - 3.41 (m, 1 H), 3.40 - 3.52 (m, 1 H), 3.52 - 3.75 (m, 2 H), 3.79 - 4.14 (m, 1 H), 4.52 (d, J=12.50 Hz, 1 H), 4.72 - 4.86 (m, 1 H), 4.87 - 5.06 (m, 1 H)。 MS (M+1) : 446.3。
 (81)	(3aS,7aS)-1-(1'-異丁基-1,4'-联六氢吡啶-4-基)八氢-2H-苯并咪唑-2-酮	¹H NMR (HCl鹽) (400 MHz, 甲醇-D₄) : δ ppm 0.99 - 1.17 (m, 6 H), 1.30 - 1.50 (m, 4 H), 1.52 - 1.75 (m, 2 H), 1.75 - 1.87 (m, 2 H), 1.92 (d, J=13.67 Hz, 1 H), 1.98 (d, J=8.59 Hz, 2 H), 2.14 - 2.38 (m, 5 H), 2.39 - 2.52 (m, 1 H), 2.64 (t, J=12.50 Hz, 1 H), 2.92 - 3.06 (m, 3 H), 3.08 - 3.25 (m, 3 H), 3.42 - 3.56 (m, 1 H), 3.59 - 3.69 (m, 2 H), 3.83 (t, J=11.52 Hz, 1 H), 4.23 (d, J=14.45 Hz, 1 H), 4.72 (d, J=12.50 Hz, 1 H)。 MS (M+1) : 377.2.

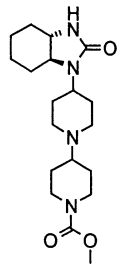
實施例 82 : 4-((3aS,7aS)-2-側氧基八氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-1,4'-联六氢吡啶-1'-甲酸異丙酯



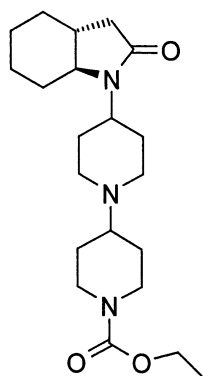
(3aS,7aS)-1-(1,4'-聯六氫吡啶-4-基)六氫-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮二鹽酸鹽(0.68克, 1.79毫莫耳)溶解於二氯甲烷(20毫升)中且添加三乙基胺(0.75毫升, 5.38毫莫耳)。於0°C逐滴添加氯甲酸異丙酯(1.792毫升, 1.79毫莫耳)(甲苯中之1M溶液)。該混合物攪拌2小時, 隨之於二氯甲烷(60毫升)中稀釋且混合物以1N NaOH調鹼。分相且水相以二氯甲烷(2x25毫升)萃取。結合之有機相以鹽水(5毫升)洗滌並於減壓下濃縮。粗製物隨後以高pH製備用LCMS純化, 產生標題化合物之白色固體(560毫克, 80%)。1H NMR (400 MHz, 氯仿-D): δ ppm 1.22 (d, $J=6.25$ Hz, 6 H), 1.26 - 1.49 (m, 6 H), 1.58 - 1.70 (m, 2 H), 1.72 - 1.84 (m, 7 H), 1.94 (d, $J=11.33$ Hz, 1 H), 2.14 - 2.32 (m, 3 H), 2.33 - 2.47 (m, 1 H), 2.69 (t, $J=13.09$ Hz, 2 H), 2.84 - 2.96 (m, 2 H), 2.96 - 3.06 (m, 1 H), 3.65 - 3.81 (m, 1 H), 4.07 - 4.28 (m, 2 H), 4.43 (s, 1 H), 4.80 - 4.94 (m, 1 H)。MS ($M+1$): 393.2

實施例83至86: 下表中之實施例係依循類似實施例82所述方法自(3aS,7aS)-1-(1,4'-聯六氫吡啶-4-基)八氫-2H-苯并咪唑-2-酮或其鹽及對應之氯甲酸酯製備

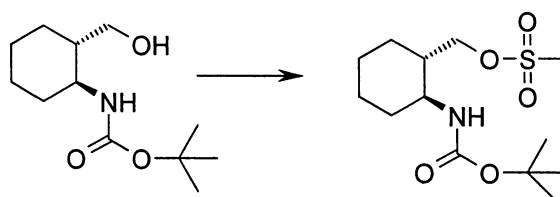
結構(實施例)	名稱	數據
 (83)	4-((3aS,7aS)-2-側氧基八氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-1,4'-聯六氫吡啶-1'-甲酸丙-1-烯-2-基酯	1H NMR (400 MHz, 氯仿-D) : δ ppm 1.36 (d, J=10.55 Hz, 1 H) 1.40 - 1.48 (m, 5 H) 1.65 - 1.72 (m, 1 H) 1.74 - 1.85 (m, 7 H) 1.92 - 2.00 (m, 3 H) 2.22 - 2.33 (m, 3 H) 2.45 (ddd, J=11.23, 8.11, 3.32 Hz, 1 H) 2.80 (s, 2 H) 2.92 - 3.04 (m, 4 H) 3.76 (ddd, J=16.60, 12.11, 4.10 Hz, 1 H) 4.22 (s, 2 H) 4.52 (s, 1 H) 4.66 (d, J=5.47 Hz, 2 H) 。 (MS) (M+1) = 391.2 。
 (84)	4-[(3aS,7aS)-2-側氧基八氫-1H-苯并咪唑-1-基]-1,4'-聯六氫吡啶-1'-甲酸2-氟乙酯	1H NMR (400 MHz, 氯仿-D) δ ppm 1.34 (s, 2 H) 1.37 - 1.48 (m, 5 H) 1.68 (s, 2 H) 1.76 (s, 3 H) 1.79 (d, J=11.72 Hz, 5 H) 1.94 (s, 1 H) 2.21 - 2.33 (m, 3 H) 2.44 (t, J=10.94 Hz, 1 H) 2.77 (s, 2 H) 2.93 (t, J=11.52 Hz, 2 H) 3.01 (d, J=6.64 Hz, 2 H) 3.71 - 3.80 (m, 1 H) 4.29 (d, J=4.30 Hz, 3 H) 4.36 (s, 1 H) 4.47 (s, 1 H) 4.51 - 4.56 (m, 1 H) 4.64 - 4.68 (m, 1 H) 。 MS (M+1) = 397.2
 (85)	4-[(3aS,7aS)-2-側氧基八氫-1H-苯并咪唑-1-基]-1,4'-聯六氫吡啶-1'-甲酸異丁酯	1H NMR (400 MHz, 氯仿-D) δ ppm 0.87 - 0.96 (m, 6 H) 1.33 - 1.45 (m, 5 H) 1.62 - 1.72 (m, 1 H) 1.72 - 1.83 (m, 7 H) 1.87 - 1.99 (m, J=13.28, 6.64, 6.64, 6.64, 6.64 Hz, 2 H) 2.21 - 2.33 (m, 3 H) 2.43 (ddd, J=11.43, 8.11, 3.52 Hz, 1 H) 2.73 (s, 2 H) 2.93 (t, J=10.94 Hz, 2 H) 2.98 - 3.03 (m, 2 H) 3.71 - 3.80 (m, 1 H) 3.85 (d, J=6.64 Hz, 2 H) 4.20 (s, 2 H) 4.56 (s, 1 H) 。 MS (M+1) = 407.3

 (86)	4-[(3aS,7aS)-2-側氧基八氫-1H-苯并咪唑-1-基]-1,4'-聯六氫吡啶-1'-甲酸甲酯	¹H NMR (400 MHz, 氯仿-D) δ ppm 1.09 - 1.51 (m, 6 H), 1.55 - 1.84 (m, 8 H), 1.92 (d, J=10.16 Hz, 1 H), 2.09 - 2.31 (m, 3 H), 2.37 (t, J=11.13 Hz, 1 H), 2.58 - 2.78 (m, 2 H), 2.87 (t, J=11.72 Hz, 2 H), 2.92 - 3.05 (m, 2 H), 3.62 (s, 3 H), 3.53 - 3.77 (m, 1 H), 3.96 - 4.31 (m, 2 H), 4.97 (bs, 1 H)。 MS (M+1): 365.2。
---	---	---

實施例 87：4-[4-[(3aR,7aS)-2-側氧基-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-吡啶-1-基]-1-六氫吡啶基]六氫吡啶-1-甲酸乙酯



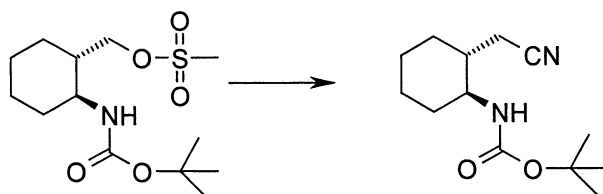
步驟 A：甲烷磺酸{(1S,2S)-2-[(第三丁氧基羰基)胺基]環己基}甲酯之製備



[(1S,2S)-2-(羥基甲基)環己基]胺甲酸第三丁酯(1.3克, 5.68毫莫耳)溶解於二氯甲烷(10毫升)中, 於0℃逐滴添加 MsCl (0.52毫升, 6.75毫莫耳)。之後添加三乙基胺(1毫升)且混合物攪拌2小時。該反應混合物以冰中止反應並於二

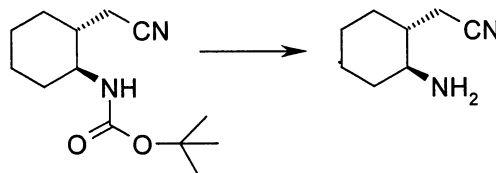
氯甲烷中稀釋。以飽和 NaHCO_3 溶液及鹽水洗滌，乾燥並於真空中濃縮，產生標題化合物之棕色固體(1.8克)。MS ($M+1$): 308.16

步驟B: [(1S,2R)-2-氰基甲基]環己基]胺甲酸第三丁酯之製備



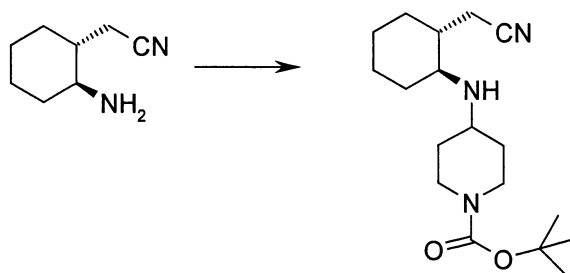
甲烷磺酸 {(1S,2S)-2-[(第三丁氧基羰基)氨基]環己基}甲酯之粗製物(1.8克)溶解於無水DMSO中，添加氰化鉀且混合物隨後於90℃於 N_2 下加熱4小時。將混合物冷卻且隨之倒於水(50毫升)上且以乙醚(30毫升x3)萃取。結合之有機相以鹽水洗滌，並於真空中濃縮，產生標題化合物。

步驟C: [(1R,2S)-2-氨基環己基]乙腈之製備



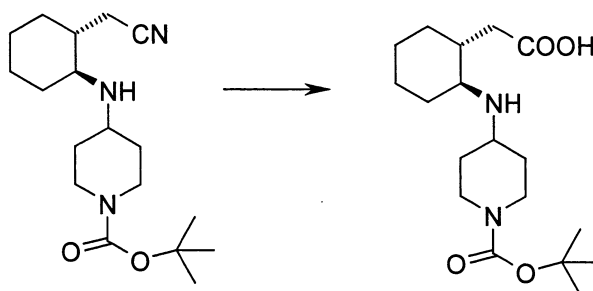
(1S,2R)-2-氰基甲基]環己基]胺甲酸第三丁酯之粗製物溶解於二氯甲烷(10毫升)中且添加三氟乙酸(2毫升)。該混合物攪拌2小時，之後於真空中濃縮，產生標題化合物之黃色油混合物，隨後藉MP碳酸鹽操作轉化成游離鹼(1.1克)。

步驟D: 4-{[(1S,2R)-2-(氰基甲基)環己基]胺基}六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯之製備



[(1*R*,2*S*)-2-氨基環己基]乙腈(1.1克)溶解於MeOH (10毫升)中且添加甲醇鈉(0.45毫升)。該混合物攪拌15分鐘，之後添加4-側氧基六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯(0.85克，4.27毫莫耳)。隨後逐滴添加在MeOH (2毫升)中含有氰基硼氫化鈉(0.36克，5.22毫莫耳)及氯化鋅(0.35克，2.60毫莫耳)之溶液且混合物於室溫攪拌。隨之於減壓下移除溶劑，殘留物於二氯甲烷中稀釋，以1N NaOH及鹽水洗滌。粗製物以高pH製備用LCMS純化，產生0.6克標題化合物。MS (M+1): 322.27

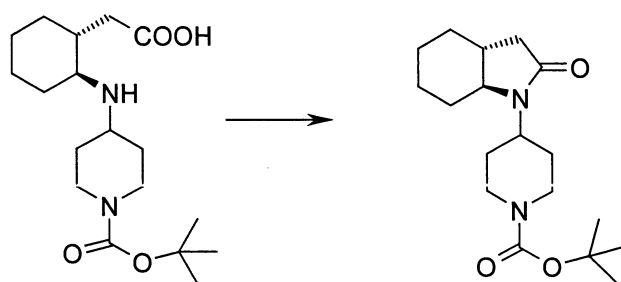
步驟E: ((1*R*,2*S*)-2-{[1-(第三丁氧基羰基)六氫吡啶-4-基]氨基}環己基)乙酸之製備



4-{[(1*S*,2*R*)-2-(氰基甲基)環己基]氨基}六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯(90毫克，0.28毫莫耳)溶解於乙醇(1毫升)中，隨之添加1N NaOH且於80℃加熱3小時。添加更多1N NaOH

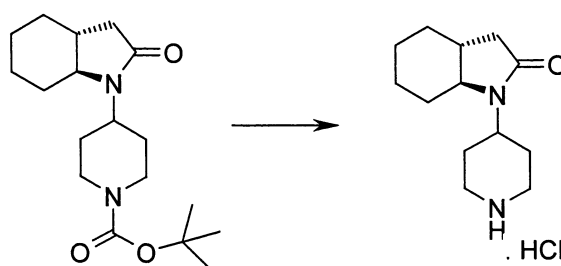
(1毫升)且該混合物於室溫攪拌隔夜。混合物於真空中濃縮且溶解於水(1毫升)中。以2NHCl酸化至pH 3至4且混合物隨後於真空中濃縮。添加甲醇，濾除沉澱物且濾液於真空中濃縮，產生標題化合物。 MS (M+1): 341.3

步驟F: 4-[(3aR, 7aS)-2-側氧基八氫-1H-吲哚-1-基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯之製備



((1R,2S)-2-{[1-(第三丁氧基羰基)六氫吡啶-4-基]胺基}環己基)乙酸溶解於DMF (3毫升)及二異丙基乙基胺(50微升)中，隨後添加HATU (0.1克，0.26毫莫耳)，混合物於室溫攪拌隔夜。隨之於減壓下移除溶劑且混合物於二氯甲烷中稀釋。以1 N NaOH且鹽水洗滌，隨之於減壓下移除溶劑產生標題化合物。 MS (M+1): 323.24

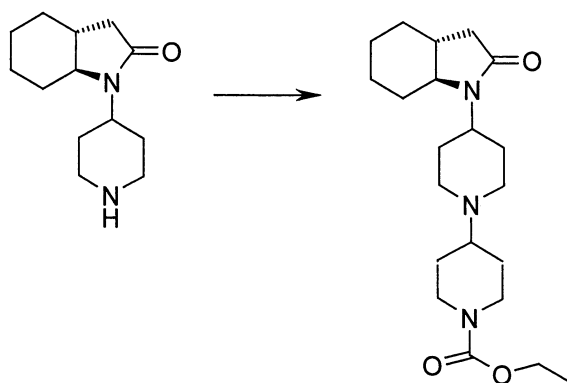
步驟G: (3aR, 7aS)-1-六氫吡啶-4-基八氫-2H-吲哚-2-酮之製備



4-[(3aR, 7aS)-2-側氧基八氫-1H-吲哚-1-基]六氫吡啶-1-

甲酸第三丁酯溶解於MeOH (25毫升)中且添加4M HCl/二噁烷(5毫升)。該混合物於室溫攪拌，之後於真空中濃縮，產生標題化合物。 MS (M+1): 223.26

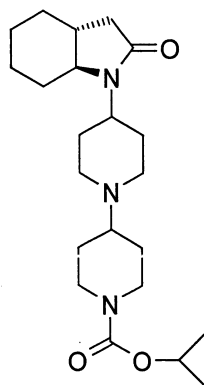
步驟H: 4-[(3aR, 7aS)-2-側氧基八氫-1H-吲哚-1-基]-1,4'-聯六氫吡啶-1'-甲酸乙酯之製備



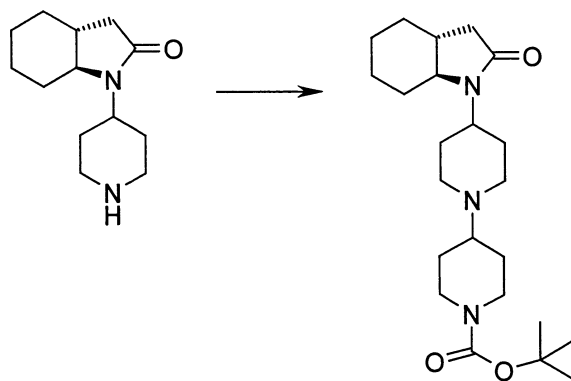
(3aR)-1-六氫吡啶-4-基八氫-2H-吲哚-2-酮之粗製物(110毫克)溶解於MeOH (3毫升)中，添加甲醇鈉(25微升)，之後為4-側氧基六氫吡啶-1-甲酸乙酯(77微升，0.5毫莫耳)。於室溫逐滴添加氰基硼氫化鈉(35毫克，0.5毫莫耳)及氯化鋅(29毫克，0.25毫莫耳)於MeOH (1毫升)中之溶液且混合物於室溫攪拌隔夜。隨之於減壓下移除溶劑且殘留物溶解於二氯甲烷(60毫升)中。以1N NaOH(5毫升)及鹽水洗滌，乾燥並於真空中濃縮。殘留物以高pH製備用LCMS純化，產生標題化合物。 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-D₄): δ ppm 1.24 (t, *J*=6.45 Hz, 3 H), 1.27 - 1.49 (m, 6 H), 1.62 (d, *J*=12.50 Hz, 2 H), 1.55 - 1.73 (m, 1 H), 1.78 (d, *J*=9.77 Hz, 1 H), 1.82 - 2.17 (m, 7 H), 2.18 - 2.33 (m, 3 H), 2.33 - 2.43 (m, 1 H), 2.49 (t, *J*=12.11 Hz, 1 H), 2.69 - 2.86 (m, 2 H),

3.02 (t, $J=10.94$ Hz, 2 H), 3.12 (t, $J=10.16$ Hz, 1 H), 3.72 - 3.85 (m, 1 H), 4.09 (q, $J=7.03$ Hz, 2 H), 4.16 (d, $J=12.89$ Hz, 2 H)。MS ($M+1$): 378.3

實施例 88：4-[(3aR,7aS)-2-側氧基八氫-1H-吲哚-1-基]-1,4'-聯六氫吡啶-1'-甲酸異丙酯

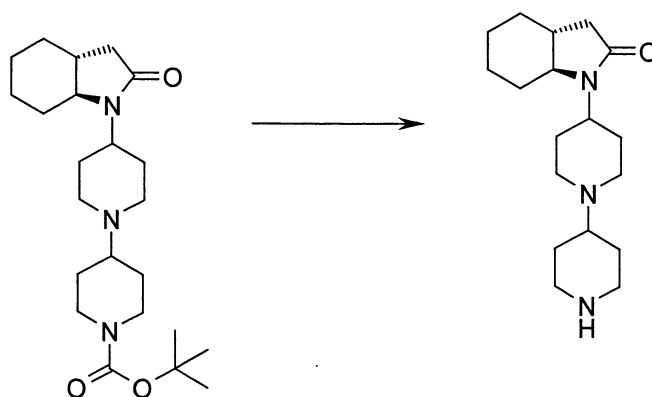


步驟 A：4-[(3aR,7aS)-2-側氧基八氫-1H-吲哚-1-基]-1,4'-聯六氫吡啶-1'-甲酸第三丁酯之製備



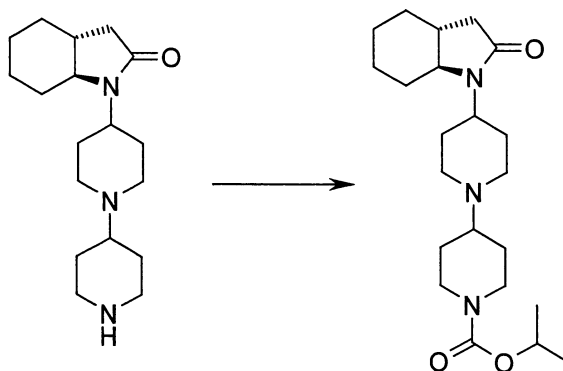
4-[(3aR,7aS)-2-側氧基八氫-1H-吲哚-1-基]-1,4'-聯六氫吡啶-1'-甲酸第三丁酯係依類似實施例 87 步驟 H 所述之還原胺化方法製備。

步驟 B：(3aR,7aS)-1-(1,4'-聯六氫吡啶-4-基)八氫-2H-吲哚-2-酮之製備



4-[(3aR,7aS)-2-側氧基八氫-1H-吲哚-1-基]-1,4'-聯六氫吡啶-1'-甲酸第三丁酯(180毫克, 0.44毫莫耳)於MeOH (3毫升)中之溶液中添加4M HCl (1毫升)且混合物於室溫攪拌。隨後於減壓下移除溶劑, 產生標題化合物之黃色油(120毫克)。Ms (M+1): 306.3

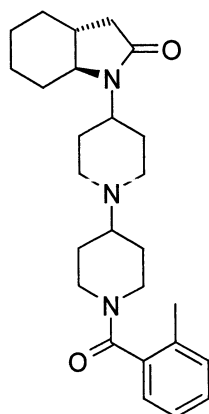
步驟C: 4-[(3aR,7aS)-2-側氧基八氫-1H-吲哚-1-基]-1,4'-聯六氫吡啶-1'-甲酸異丙酯之製備



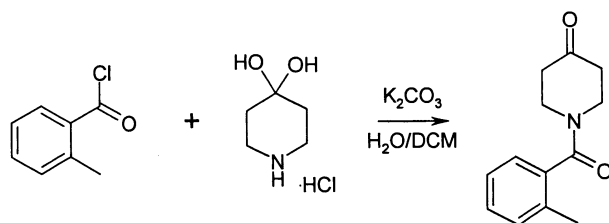
依循類似實施例82之方法, 自(3aR,7aS)-1-(1,4'-聯六氫吡啶-4-基)八氫-2H-吲哚-2-酮及氯甲酸異丙酯製備標題化合物。1H NMR (400 MHz, 甲醇-D4) HCl鹽: δ ppm 1.24 (d, $J=5.86$ Hz, 6 H), 1.27 - 1.53 (m, 4 H), 1.53 - 1.83 (m, 4 H), 1.84 - 2.00 (m, 4 H), 2.04 - 2.17 (m, 3 H), 2.26 (d,

$J=6.64$ Hz, 1 H), 2.28 - 2.37 (m, 1 H), 2.35 - 2.68 (m, 2 H), 2.74 - 2.95 (m, 2 H), 3.03 - 3.23 (m, 3 H), 3.34 - 3.46 (m, 1 H), 3.60 (d, $J=12.89$ Hz, 2 H), 3.78 - 3.94 (m, 1 H), 4.29 (d, $J=14.06$ Hz, 2 H), 4.76 - 4.88 (m, 1 H)。MS (M+1) : 392.3

實施例 89： (3a*R*,7a*S*)-1-[1'-(2-甲基苄醯基)-1,4'-聯六氫吡啶-4-基]八氫-2*H*-吲哚-2-酮

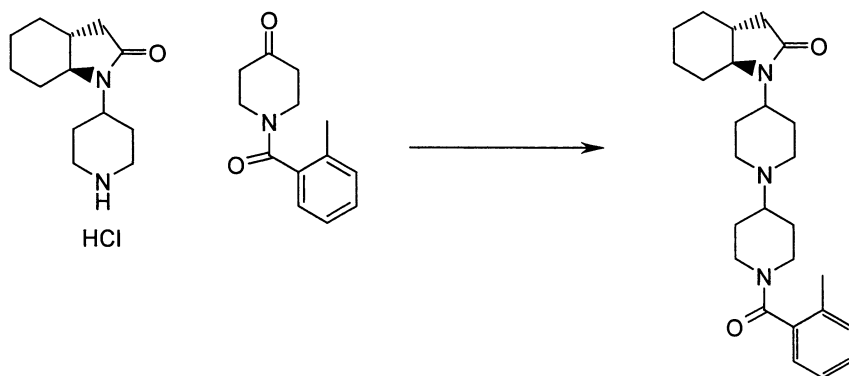


步驟 A：1-(2-甲基苄醯基)六氫吡啶-4-酮之製備



2-甲基苄醯氯(800毫克，5.2毫莫耳)於5毫升二氯甲烷中之溶液中添加六氫吡啶-4,4-二醇鹽酸鹽(800毫克，5.2毫莫耳)及碳酸鉀(716毫克，5.2毫莫耳)於5毫升H₂O中之混合物且於室溫攪拌歷經2小時。分層且水層以二氯甲烷萃取(3 x 10毫升)。結合有機層，乾燥，過濾且濾液於真空中濃縮，產生標題化合物(1.2克)之淡黃色油。MS (M+1) : 218.0

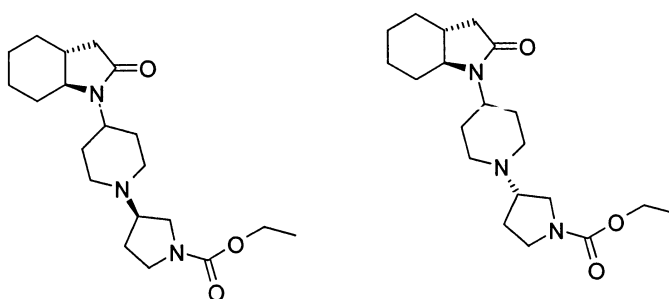
步驟B：(3a*R*,7a*S*)-1-[1'-(2-甲基苄醯基)-1,4'-聯六氫吡啶-4-基]八氫-2*H*-吡啶-2-酮之製備



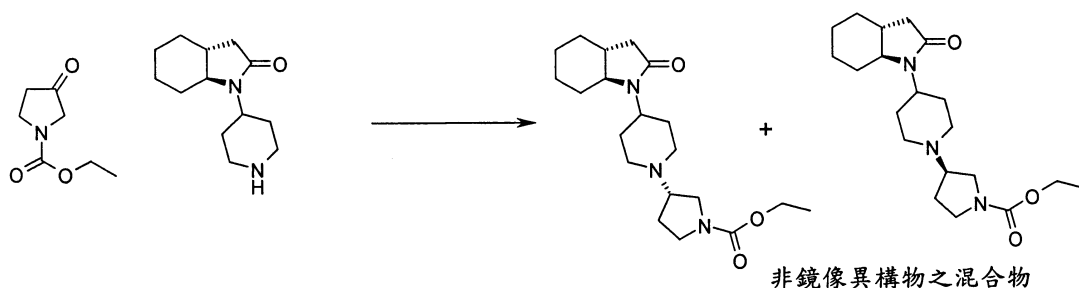
(3a*R*,7a*S*)-1-六氫吡啶-4-基八氫-2*H*-吡啶-2-酮鹽酸鹽(70毫克，0.27毫莫耳)於MeOH (4毫升)中之溶液中添加甲醇鈉(62微升，0.27毫莫耳)，之後為1-(2-甲基苄醯基)六氫吡啶-4-酮(60毫克，0.27毫莫耳)且混合物於室溫攪拌歷經10分鐘。之後添加在MeOH (1毫升)中含有氰基硼氫化鈉(28毫克，0.41毫莫耳)及氯化鋅(18毫克，0.13毫莫耳)之溶液且混合物於室溫攪拌隔夜。反應以水中止且於減壓下移除溶劑。混合物於二氯甲烷中(30毫升)稀釋且添加1N NaOH (7毫升)。分相且水相以二氯甲烷萃取(2x20毫升)。將結合之有機相乾燥並於真空中濃縮。粗製化合物以高pH製備用LCMS純化(40-60%)，產生標題化合物之白色固體(37毫克，37%)。¹H NMR (400 MHz，氯仿-*D*)：δ ppm 1.12 - 1.41 (m, 5 H), 1.42 - 1.54 (m, 1 H), 1.54 - 1.70 (m, 4 H), 1.70 - 1.99 (m, 7 H), 2.11 - 2.39 (m, 4 H), 2.23 (s, 3 H), 2.39 - 2.55 (m, 1 H), 2.72 (t, *J*=12.50 Hz, 1 H), 2.78 - 3.07

(m, 4 H), 3.48 (d, $J=12.11$ Hz, 1 H), 3.83 - 4.01 (m, 1 H), 4.80 (d, $J=12.50$ Hz, 1 H), 7.01 - 7.28 (m, 4 H)。MS ($M+1$): 424.2

實施例 90 及 91: (3S)-3-{4-[(3aR,7aS)-2-側氧基八氫-1H-吲哚-1-基]六氫吡啶-1-基}吡咯啉-1-甲酸乙酯及 (3R)-3-{4-[(3aR,7aS)-2-側氧基八氫-1H-吲哚-1-基]六氫吡啶-1-基}吡咯啉-1-甲酸乙酯



步驟 A: 兩非鏡像異構物之混合物的製備:

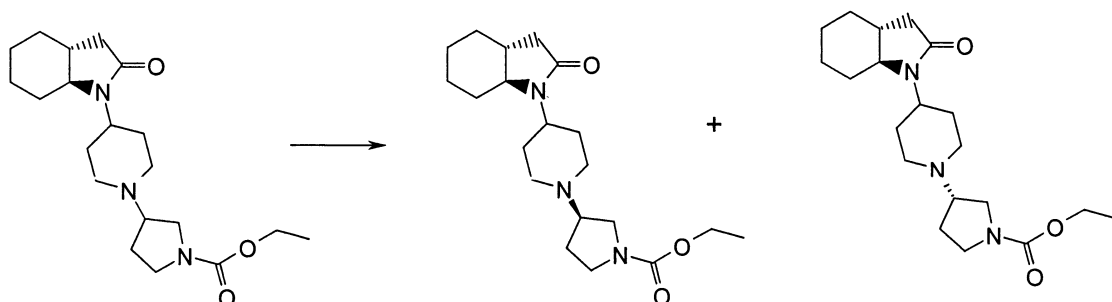


(3aR,7aS)-1-(六氫吡啶-4-基)六氫-1H-吲哚-2(3H)-酮 (0.38克, 1.44毫莫耳) 溶解於 MeOH (5毫升) 中, 添加三乙基胺 (0.200毫升, 1.44毫莫耳) 添加, 接著 1-N-乙氧基羰基-3-吡咯啉基酮 (0.226克, 1.44毫莫耳)。15分鐘後, 於室溫逐滴添加 氰基硼氫化鈉 (0.135克, 2.15毫莫耳) 及 氯化鋅 (0.098克, 0.72毫莫耳) 於甲醇 (1毫升) 中之溶液。該混合物

於室溫攪拌隔夜。隨之於減壓下移除溶劑，殘留物於二氯甲烷(60毫升)中稀釋且以1N NaOH(10毫升)及之後之鹽水(5毫升)洗滌並於減壓下濃縮。粗製物隨後使用高pH製備用LCMS純化，產生該兩鏡像異構物之混合物(0.15克)。

MS (M+1): 364.26

步驟B：對掌性HPLC分離非鏡像異構物



兩非鏡像異構物之混合物係藉對掌性HPLC AD 30 %異丙醇純化(Chiralpak AD, 21x250毫米, 20微米粒度), 產生純非鏡像異構物之異構物1及異構物2的白色固體。

異構物1: HPLC滯留時間=8.75分鐘(40%異丙醇, Chiralpak AD, 4.6x250毫米, 20微米粒度)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*D*) δ ppm 1.07 - 1.45 (m, 3 H), 1.22 (t, *J*=7.23 Hz, 3 H), 1.50 - 2.17 (m, 13 H), 2.30 (d, *J*=6.64 Hz, 1 H), 2.33 (d, *J*=6.64 Hz, 1 H), 2.62 - 2.88 (m, 2 H), 2.92 - 3.12 (m, 3 H), 3.18 - 3.35 (m, 1 H), 3.50 (t, *J*=9.57 Hz, 1 H), 3.53 - 3.64 (m, 1 H), 3.64 - 3.73 (m, 1 H), 3.87 - 4.02 (m, 1 H), 4.09 (q, *J*=7.03 Hz, 2 H)。MS (M+1): 364.26。

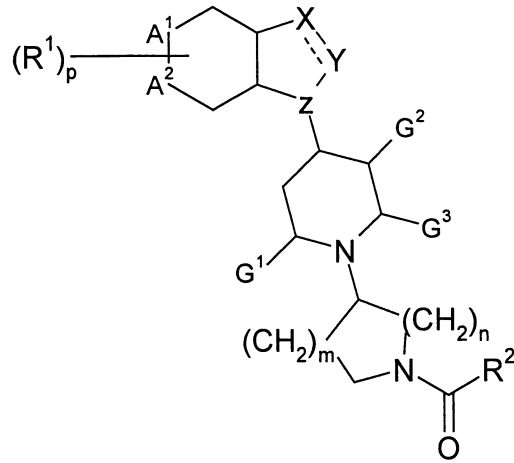
異構物2: HPLC滯留時間=15.53分鐘(40%異丙醇, Chiralpak AD, 4.6 x 250 毫米, 20微米粒度)。¹H NMR

200813018

(400 MHz, 氯仿- D) : δ ppm 1.12 - 1.46 (m, 3 H), 1.21 (t, $J=7.23$ Hz, 3 H), 1.49 - 2.15 (m, 13 H), 2.29 (d, $J=6.64$ Hz, 1 H), 2.33 (d, $J=6.25$ Hz, 1 H), 2.63 - 2.81 (m, 2 H), 2.80 - 3.02 (m, 2 H), 3.06 (q, $J=9.11$ Hz, 1 H), 3.19 - 3.37 (m, 1 H), 3.49 (t, $J=9.77$ Hz, 1 H), 3.32 - 3.63 (m, 1 H), 3.64 - 3.72 (m, 1 H), 3.85 - 4.00 (m, 1 H), 4.08 (q, $J=7.03$ Hz, 2 H) 。 MS ($M+1$) : 364.26 。

五、中文發明摘要：

本發明製備一種式I化合物或其醫藥上可接受之鹽：

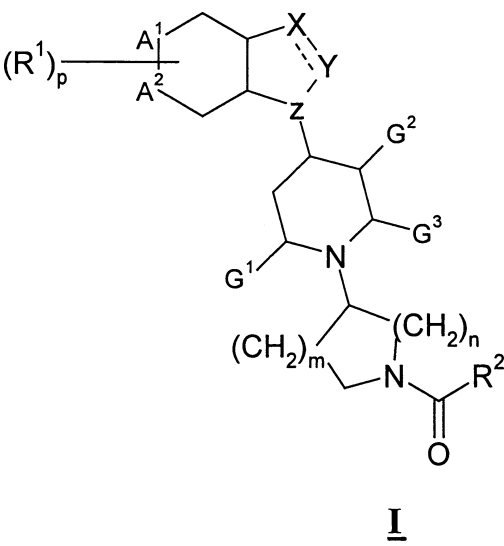


I

其中 A^1 、 A^2 、 G^1 、 G^2 、 G^3 、 R^1 、 R^2 、 X 、 Y 、 Z 、 m 、 n 及 p 係如本發明所定義，及包括該等化合物之鹽與醫藥組合物。其可用於治療，尤其是處理疼痛。

六、英文發明摘要：

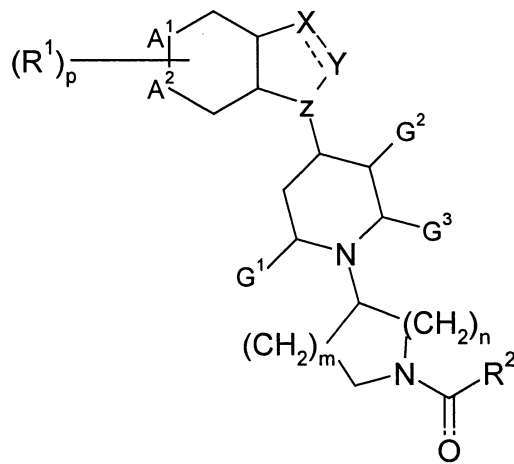
Compounds of Formulae I, or pharmaceutically acceptable salts thereof:



wherein A^1 , A^2 , G^1 , G^2 , G^3 , R^1 , R^2 , X, Y, Z, m, n and p are as defined in the specification as well as salts and pharmaceutical compositions including the compounds are prepared. They are useful in therapy, in particular in the management of pain.

十、申請專利範圍：

1. 一種式I之化合物、其醫藥上可接受之鹽、非鏡像異構物、鏡像異構物或其混合物：



I

其中

A¹及A²係獨立選自 -CH₂-、-CH(R)-、-N(R)-及-O-；

G¹、G²及G³係獨立選自氫、鹵素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、羥基-C₁₋₆烷基、-CH₂-OR、經鹵化C₁₋₆烷基、-CONR²；或G¹、G²及G³中任兩者鍵合形成C₁₋₄伸烷基橋且G¹、G²及G³中另一者係獨立選自氫、鹵素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、羥基-C₁₋₆烷基、-CH₂-OR、經鹵化C₁₋₆烷基、-C(=O)NR₂；

R¹係獨立選自氫、鹵素、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、-CN、-C(=O)-OR、-C(=O)-NR₂、羥基及C₁₋₆烷氧基；

R²係選自氫、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基胺基、二-C₁₋₆烷基胺基、C₆₋₁₀芳基、C₆₋₁₀芳基氧基、C₂₋₉雜芳基、C₂₋₉雜芳基氧基、C₃₋₅雜環烷基氧基、

C_{3-5} 雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{2-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{2-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-5} 雜環烷基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-5} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基氧基及 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷氧基，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷基-羰基、 C_{1-6} 烷基胺基羰基、 C_{6-10} 芳基、 C_{2-9} 雜芳基、 C_{3-5} 雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{2-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-5} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基及 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基係視情況經一或多個選自以下之基團所取代：苯基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{2-5} 雜環烷基、 C_{2-5} 雜芳基、-CN、-SR、-OR、-O(CH₂)_p-OR、R、-C(=O)-R、-CO₂R、-SO₂R、-SO₂NR₂、鹵素、-NO₂、-NR₂、-(CH₂)_pNR₂及-C(=O)-NR₂；

p為1、2、3或4；m為0、1或2；n為1，2；

X、Y及Z係獨立選自C(=O)、NH、N-R、N、C、CH₂及CH，其中X、Y及Z中至少一者係選自NH、N-R及N；其中X、Y及Z中至多一者為C(=O)；且其中Z不為C(=O)；且

每一R各獨立地為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或經鹵化 C_{1-6} 烷基。

2. 如請求項1之化合物，其中

R²係選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷氧基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{2-5} 雜環烷基、 C_{2-5} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基、苯基、苄基、 C_{2-9} 雜芳基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、二- C_{1-6} 烷基胺基及苄氧基，其中該 C_{1-6} 烷

基、C₃₋₆環烷基、C₃₋₆環烷氧基、C₃₋₆環烷基-C₁₋₃烷氧基、C₂₋₅雜環烷基、C₂₋₅雜環烷基-C₁₋₃烷基、苯基、苄基、C₂₋₉雜芳基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基氨基、二-C₁₋₆烷基氨基及苄氧基係視情況經一或多個選自以下之基團所取代：氨基、鹵素、苯基、嗎啉基、C₃₋₆環烷基、C₁₋₆烷基、羥基、C₁₋₆烷氧基及-CN。

3. 如請求項1之化合物，其中

R²係選自氫、C₁₋₆烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷基氨基、二-C₁₋₄烷基氨基、C₃₋₆環烷基、吡咯啉基、噻吩基、呋喃基、喹啉基、二氫苯并呋喃基、吡咯基、2-側氧基吡咯啉基-C₁₋₃烷基、苯基、苄基、六氫吡啶基、吡丁啶基及苄氧基，其中該C₁₋₆烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷基氨基、二-C₁₋₄烷基氨基、C₃₋₆環烷基、吡咯啉基、呋喃基、喹啉基、二氫苯并呋喃基、吡咯基、2-側氧基吡咯啉基-C₁₋₃烷基、苯基、苄基、六氫吡啶基、吡丁啶基及苄氧基係視情況經一或多個選自以下之基團所取代：氨基、鹵素、苯基、嗎啉基、C₃₋₆環烷基、C₁₋₆烷基、羥基、C₁₋₆烷氧基及-CN。

4. 如請求項1之化合物，其中

R²係選自甲基、乙基、正丙基、異丙基、丁基、4-庚基、2-甲基-1-丙基、苄基、苯基、噻吩基、呋喃基、喹啉基、二氫苯并呋喃基、吡咯基、2-側氧基吡咯啉基-乙基、甲氧基、乙氧基、苄氧基、第三丁氧基、環戊基、環己基、吡咯啉基、六氫吡啶基、吡丁啶基、甲基氨基

及乙基胺基，其係視情況經一或多個選自以下之基團所取代：胺基、鹵素、苯基、嗎啉基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{1-6} 烷基、羥基、 C_{1-6} 烷氧基及-CN。

5. 如請求項1之化合物，其中

R^1 係選自氫、鹵素、甲基、乙基、-CN、-C(=O)- NH_2 、- CO_2CH_3 、- CO_2H 、羥基及甲氧基。

6. 如請求項1之化合物，其中 R^1 為氫。

7. 如請求項1之化合物，其中p為1。

8. 如請求項1之化合物，其中m，n為1。

9. 如請求項1之化合物，其中m為1且n為2。

10. 如請求項1之化合物，其中Z係選自N、C及CH。

11. 如請求項1之化合物，其中Y係選自N及C(=O)。

12. 如請求項1之化合物，其中X係選自NH及N-R，其中R為氫、 C_{2-3} 烯基或 C_{1-3} 烷基。

13. 請求項1之化合物，其中 A^1 及 A^2 係獨立選自- CH_2 -及-N(R)-，其中每一R各獨立地為氫或 C_{1-6} 烷基。

14. 如請求項1之化合物， A^1 及 A^2 中之一者為- CH_2 -；且 A^1 及 A^2 中之另一者為-N(R)-。

15. 如請求項1之化合物， A^1 及 A^2 為- CH_2 -。

16. 如請求項1之化合物， G^1 、 G^2 及 G^3 係獨立選自氫、鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羥基- C_{1-6} 烷基、- CH_2 -OR、經鹵化 C_{1-6} 烷基、-C(=O)NR₂；其中每一R各獨立地為氫或 C_{1-6} 烷基。

17. 如請求項1之化合物， G^1 、 G^2 及 G^3 係獨立選自氫、氟、

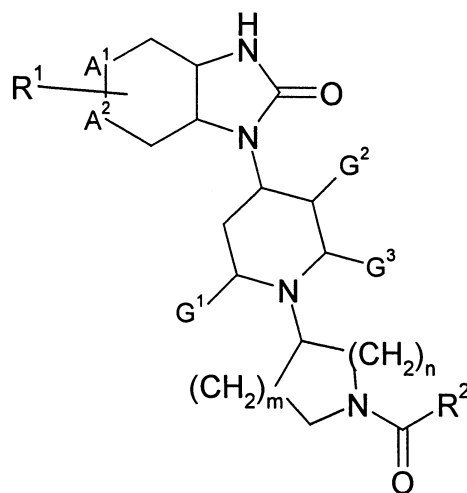
C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羥基-甲基、 $-\text{CH}_2-\text{OR}$ 、三氟甲基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_2$ ；其中每一 R 各獨立地為氫或 C_{1-3} 烷基。

18. 如請求項 1 之化合物， G^1 、 G^2 及 G^3 中任兩者鍵合形成 C_{1-4} 伸烷基橋且 G^1 、 G^2 及 G^3 中之另一者係選自氫、鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羥基- C_{1-6} 烷基、 $-\text{CH}_2-\text{OR}$ 、經鹵化 C_{1-6} 烷基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_2$ ；其中每一 R 各獨立地為氫或 C_{1-6} 烷基。

19. 如請求項 1 之化合物， G^1 及 G^3 鍵合形成 C_{2-4} 伸烷基橋；且 G^2 係選自氫、氟、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羥基-甲基、 $-\text{CH}_2-\text{OR}$ 、三氟甲基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_2$ ；其中每一 R 各獨立地為氫或 C_{1-3} 烷基。

20. 如請求項 1 之化合物， G^1 及 G^2 鍵合形成 C_{1-3} 伸烷基橋；且 G^3 係選自氫、氟、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羥基-甲基、 $-\text{CH}_2-\text{OR}$ 、三氟甲基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_2$ ；其中每一 R 各獨立地為氫或 C_{1-3} 烷基。

21. 一種式 II 之化合物、其醫藥上可接受之鹽、非鏡像異構物、鏡像異構物或其混合物：



II

其中

A^1 及 A^2 係獨立選自 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{R})-$ 、 $-\text{N}(\text{R})-$ 及 $-\text{O}-$ ；

G^1 、 G^2 及 G^3 係獨立選自氫、鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羥基- C_{1-6} 烷基、 $-\text{CH}_2-\text{OR}$ 、經鹵化 C_{1-6} 烷基、 $-\text{CONR}^2$ ；或 G^1 、 G^2 及 G^3 中任兩者鍵合形成 C_{1-4} 伸烷基橋且 G^1 、 G^2 及 G^3 中之另一者係選自氫、鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羥基- C_{1-6} 烷基、 $-\text{CH}_2-\text{OR}$ 、經鹵化 C_{1-6} 烷基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_2$ ；

R^1 係獨立選自氫、鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}_2$ 、羥基及 C_{1-6} 烷氧基；

R^2 係選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、二- C_{1-6} 烷基胺基、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳基氧基、 C_{2-9} 雜芳基、 C_{2-9} 雜芳基氧基、 C_{3-5} 雜環烷基氧基、 C_{3-5} 雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{2-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{2-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-5} 雜環烷基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-5} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基氧基及 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷氧基，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷基-羰基、 C_{1-6} 烷基胺基羰基、 C_{6-10} 芳基、 C_{2-9} 雜芳基、 C_{3-5} 雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{2-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-5} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基及 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基係視情況經一或多個選自以下之基團所取代：苯基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{2-5} 雜環烷基、 C_{2-5} 雜芳基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p-\text{OR}$ 、 R 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}$ 、

-SO₂NR₂、鹵素、-NO₂、-NR₂、-(CH₂)_pNR₂及-C(=O)-NR₂；

m為0、1或2；n為1，2；且

每一R各獨立地為氫、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基或經鹵化C₁₋₆烷基。

22. 如請求項21之化合物，其中R²係選自氫、C₁₋₆烷基、C₃₋₆環烷基、C₃₋₆環烷氧基、C₃₋₆環烷基-C₁₋₃烷氧基、C₂₋₅雜環烷基、C₂₋₅雜環烷基-C₁₋₃烷基、苯基、苄基、C₂₋₉雜芳基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基胺基、二-C₁₋₆烷基胺基及苄氧基，其中該C₁₋₆烷基、C₃₋₆環烷基、C₃₋₆環烷氧基、C₃₋₆環烷基-C₁₋₃烷氧基、C₂₋₅雜環烷基、C₂₋₅雜環烷基-C₁₋₃烷基、苯基、苄基、C₂₋₉雜芳基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基胺基、二-C₁₋₆烷基胺基及苄氧基係視情況經一或多個選自以下之基團所取代：胺基、鹵素、苯基、嗎啉基、C₃₋₆環烷基、C₁₋₆烷基、羥基、C₁₋₆烷氧基及-CN。

23. 如請求項21之化合物，其中R²係選自氫、C₁₋₆烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷基胺基、二-C₁₋₄烷基胺基、C₃₋₆環烷基、吡咯啉基、噻吩基、呋喃基、喹啉基、二氫苯并呋喃基、吡咯基、2-側氧基吡咯啉基-C₁₋₃烷基、苯基、苄基、六氫吡啶基、吡啶基及苄氧基，其中該C₁₋₆烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷基胺基、二-C₁₋₄烷基胺基、C₃₋₆環烷基、吡咯啉基、呋喃基、喹啉基、二氫苯并呋喃基、吡咯基、2-側氧基吡咯啉基-C₁₋₃烷基、苯基、苄基、六氫吡啶基、吡啶基及苄氧基係視情況經一或多

個選自以下之基團所取代：胺基、鹵素、苯基、嗎啉基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{1-6} 烷基、羥基、 C_{1-6} 烷氧基及-CN。

24. 如請求項21之化合物，其中 R^2 係選自甲基、乙基、正丙基、異丙基、丁基、4-庚基、2-甲基-1-丙基、苄基、苯基、噻吩基、呋喃基、喹啉基、二氫苯并呋喃基、吡咯基、2-側氧基吡咯啉基-乙基、甲氧基、乙氧基、苄氧基、第三丁氧基、環戊基、環己基、吡咯啉基、六氫吡啶基、吡啶基、甲基胺基及乙基胺基，其係視情況經一或多個選自以下之基團所取代：胺基、鹵素、苯基、嗎啉基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{1-6} 烷基、羥基、 C_{1-6} 烷氧基及-CN。

25. 如請求項21之化合物，其中式II之 R^1 係選自氫、鹵素、甲基、乙基、-CN、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-CO_2CH_3$ 、 $-CO_2H$ 、羥基及甲氧基。

26. 如請求項21之化合物，其中 R^1 為氫。

27. 如請求項21之化合物，其中 m ， n 為1。

28. 如請求項21之化合物，其中 m 為1且 n 為2。

29. 如請求項21之化合物，其中 A^1 及 A^2 係獨立選自 $-CH_2-$ 及 $-N(R)-$ ，其中每一 R 各獨立地為氫或 C_{1-6} 烷基。

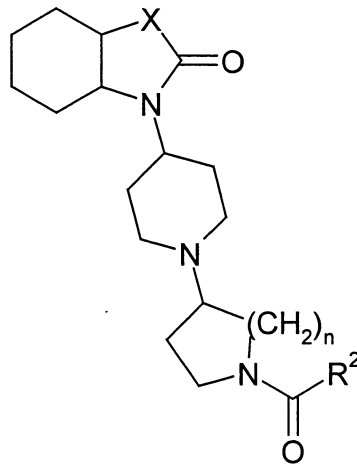
30. 如請求項21之化合物， A^1 及 A^2 中之一者為 $-CH_2-$ ；且 A^1 及 A^2 中之另一者為 $-N(R)-$ 。

31. 如請求項21之化合物， A^1 及 A^2 為 $-CH_2-$ 。

32. 如請求項21之化合物， G^1 、 G^2 及 G^3 係獨立選自氫、鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羥基- C_{1-6} 烷基、 $-CH_2-OR$ 、

經鹵化 C_{1-6} 烷基、 $-C(=O)NR_2$ ；其中每一 R 各獨立地為氫或 C_{1-6} 烷基。

33. 如請求項 21 之化合物， G^1 、 G^2 及 G^3 係獨立選自氫、氟、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羥基-甲基、 $-\text{CH}_2\text{-OR}$ 、三氟甲基、 $-C(=O)NR_2$ ；其中每一 R 各獨立地為氫或 C_{1-3} 烷基。
34. 如請求項 21 之化合物， G^1 、 G^2 及 G^3 中任兩者鍵合形成 C_{1-4} 伸烷基橋且 G^1 、 G^2 及 G^3 中之另一者係選自氫、鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羥基- C_{1-6} 烷基、 $-\text{CH}_2\text{-OR}$ 、經鹵化 C_{1-6} 烷基、 $-C(=O)NR_2$ ；其中每一 R 各獨立地為氫或 C_{1-6} 烷基。
35. 如請求項 21 之化合物， G^1 及 G^3 鍵合形成 C_{2-4} 伸烷基橋；且 G^2 係選自氫、氟、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羥基-甲基、 $-\text{CH}_2\text{-OR}$ 、三氟甲基、 $-C(=O)NR_2$ ；其中每一 R 各獨立地為氫或 C_{1-3} 烷基。
36. 如請求項 21 之化合物， G^1 及 G^2 鍵合形成 C_{1-3} 伸烷基橋；且 G^3 係選自氫、氟、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羥基-甲基、 $-\text{CH}_2\text{-OR}$ 、三氟甲基、 $-C(=O)NR_2$ ；其中每一 R 各獨立地為氫或 C_{1-3} 烷基。
37. 一種式 IA 之化合物、其醫藥上可接受之鹽、非鏡像異構物、鏡像異構物或其混合物：

IA

其中

R^2 係選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、二- C_{1-6} 烷基胺基、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳基氧基、 C_{2-9} 雜芳基、 C_{2-9} 雜芳基氧基、 C_{3-5} 雜環烷基氧基、 C_{3-5} 雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{2-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{2-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-5} 雜環烷基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-5} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基氧基及 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷氧基，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷基-羰基、 C_{1-6} 烷基胺基羰基、 C_{6-10} 芳基、 C_{2-9} 雜芳基、 C_{3-5} 雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{2-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-5} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基及 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基係視情況經一或多個選自以下之基團所取代：苯基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{2-5} 雜環烷基、 C_{2-5} 雜芳基、-CN、-SR、-OR、-O(CH₂)_p-OR、R、-C(=O)-R、-CO₂R、-SO₂R、-SO₂NR₂、鹵素、-NO₂、-NR₂、-(CH₂)_pNR₂及-C(=O)-NR₂；

p 為 1、2、3 或 4；n 為 1，2；

X 係獨立選自 NH、N-R、CH₂ CHR 及 CRR'；且

每一 R、R' 係獨立地為氫、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基或經鹵化 C₁₋₆ 烷基。

38. 如請求項 37 之化合物，其中

R² 係選自氫、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 環烷基、C₃₋₆ 環烷氧基、C₃₋₆ 環烷基-C₁₋₃ 烷氧基、C₂₋₅ 雜環烷基、C₂₋₅ 雜環烷基-C₁₋₃ 烷基、苯基、苄基、C₂₋₉ 雜芳基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基胺基、二-C₁₋₆ 烷基胺基及苄氧基，其中該 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 環烷基、C₃₋₆ 環烷氧基、C₃₋₆ 環烷基-C₁₋₃ 烷氧基、C₂₋₅ 雜環烷基、C₂₋₅ 雜環烷基-C₁₋₃ 烷基、苯基、苄基、C₂₋₉ 雜芳基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基胺基、二-C₁₋₆ 烷基胺基及苄氧基係視情況經一或多個選自以下之基團所取代：胺基、鹵素、苯基、嗎啉基、C₃₋₆ 環烷基、C₁₋₆ 烷基、羥基、C₁₋₆ 烷氧基及-CN。

39. 如請求項 37 之化合物，其中

R² 係選自氫、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷基胺基、二-C₁₋₄ 烷基胺基、C₃₋₆ 環烷基、吡咯啉基、噻吩基、呋喃基、喹啉基、二氫苯并呋喃基、吡咯基、2-側氧基吡咯啉基-C₁₋₃ 烷基、苯基、苄基、六氫吡啶基、吡丁啶基及苄氧基，其中該 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷基胺基、二-C₁₋₄ 烷基胺基、C₃₋₆ 環烷基、吡咯啉基、呋喃基、喹啉基、二氫苯并呋喃基、吡咯基、2-側氧基吡咯啉基-C₁₋₃ 烷基、苯基、苄基、六氫吡啶基、吡丁啶基及

苄氧基係視情況經一或多個選自以下之基團所取代：胺基、鹵素、苯基、嗎啉基、C₃₋₆環烷基、C₁₋₆烷基、羥基、C₁₋₆烷氧基及-CN。

40. 如請求項37之化合物，其中

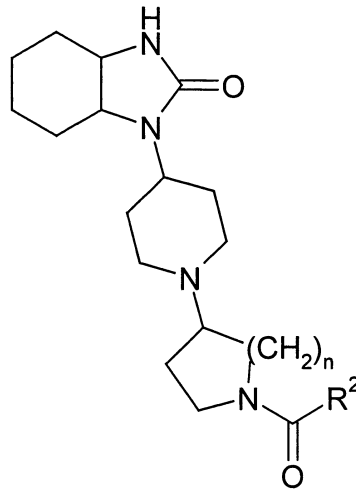
R²係選自甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、4-庚基、2-甲基-1-丙基、苄基、苯基、噻吩基、呋喃基、喹啉基、二氫苯并呋喃基、吡咯基、2-側氧基吡咯啉基-乙基、甲氧基、乙氧基、異丙氧基、丙氧基、苄氧基、第三丁氧基、異丙烯氧基、異丁氧基、C₃₋₆環烷氧基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、吡咯啉基、六氫吡啶基、吡啶基、甲基胺基及乙基胺基，其係視情況經一或多個選自以下之基團所取代：胺基、鹵素、苯基、嗎啉基、CF₃、-C(=O) C₁₋₆烷基、C₃₋₆環烷基、C₁₋₆烷基、羥基、C₁₋₆烷氧基及-CN。

41. 如請求項37之化合物，其中n為1。

42. 如請求項37之化合物，其中n為2。

43. 如請求項37之化合物，其中X係選自NH及N-R，其中R為氫、C₂₋₃烯基或C₁₋₃烷基。

44. 一種式IIA之化合物、其醫藥上可接受之鹽、非鏡像異構物、鏡像異構物或其混合物：

IIA

其中

R^2 係選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、二- C_{1-6} 烷基胺基、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳基氧基、 C_{2-9} 雜芳基、 C_{2-9} 雜芳基氧基、 C_{3-5} 雜環烷基氧基、 C_{3-5} 雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{2-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{2-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-5} 雜環烷基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-5} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基氧基及 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷氧基，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷基-羰基、 C_{1-6} 烷基胺基羰基、 C_{6-10} 芳基、 C_{2-9} 雜芳基、 C_{3-5} 雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{2-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-5} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基及 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基係視情況經一或多個選自以下之基團所取代：苯基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{2-5} 雜環烷基、 C_{2-5} 雜芳基、-CN、-SR、-OR、-O(CH₂)_p-OR、R、-C(=O)-R、-CO₂R、-SO₂R、-SO₂NR₂、鹵素、-NO₂、-NR₂、-(CH₂)_pNR₂及-C(=O)-NR₂；

p 為 1、2、3 或 4；n 為 1，2；且

每一 R 各獨立地為氫、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基或經鹵化 C₁₋₆烷基。

45. 如請求項 44 之化合物，其中

R²係選自氫、C₁₋₆烷基、C₃₋₆環烷基、C₃₋₆環烷氧基、C₃₋₆環烷基-C₁₋₃烷氧基、C₂₋₅雜環烷基、C₂₋₅雜環烷基-C₁₋₃烷基、苯基、苄基、C₂₋₉雜芳基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基胺基、二-C₁₋₆烷基胺基及苄氧基，其中該 C₁₋₆烷基、C₃₋₆環烷基、C₃₋₆環烷氧基、C₃₋₆環烷基-C₁₋₃烷氧基、C₂₋₅雜環烷基、C₂₋₅雜環烷基-C₁₋₃烷基、苯基、苄基、C₂₋₉雜芳基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基胺基、二-C₁₋₆烷基胺基及苄氧基係視情況經一或多個選自以下之基團所取代：胺基、鹵素、苯基、嗎啉基、C₃₋₆環烷基、C₁₋₆烷基、羥基、C₁₋₆烷氧基及-CN。

46. 如請求項 44 之化合物，其中

R²係選自氫、C₁₋₆烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷基胺基、二-C₁₋₄烷基胺基、C₃₋₆環烷基、吡咯啉基、噻吩基、呋喃基、喹啉基、二氫苯并呋喃基、吡咯基、2-側氧基吡咯啉基-C₁₋₃烷基、苯基、苄基、六氫吡啶基、吡丁啶基及苄氧基，其中該 C₁₋₆烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷基胺基、二-C₁₋₄烷基胺基、C₃₋₆環烷基、吡咯啉基、呋喃基、喹啉基、二氫苯并呋喃基、吡咯基、2-側氧基吡咯啉基-C₁₋₃烷基、苯基、苄基、六氫吡啶基、吡丁啶基及苄氧基係視情況經一或多個選自以下之基團所取代：胺

基、鹵素、苯基、嗎啉基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{1-6} 烷基、羥基、 C_{1-6} 烷氧基及-CN。

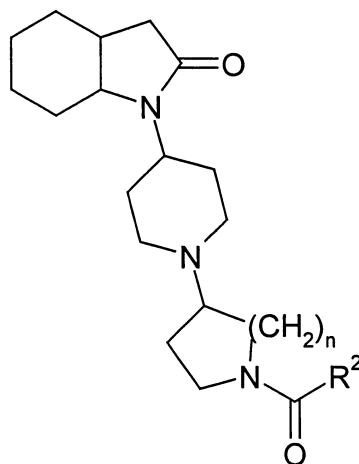
47. 如請求項44之化合物，其中

R^2 係選自甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、4-庚基、2-甲基-1-丙基、苄基、苯基、噻吩基、呋喃基、喹啉基、二氫苯并呋喃基、吡咯基、2-側氧基吡咯啉基-乙基、甲氧基、乙氧基、異丙氧基、丙氧基、苄氧基、第三丁氧基、異丙烯氧基、異丁氧基、 C_{3-6} 環烷氧基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、吡咯啉基、六氫吡啶基、吡丁啉基、甲基胺基及乙基胺基，其係視情況經一或多個選自以下之基團所取代：胺基、鹵素、苯基、嗎啉基、 CF_3 、 $-C(=O)C_{1-6}$ 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{1-6} 烷基、羥基、 C_{1-6} 烷氧基及-CN。

48. 如請求項44之化合物，其中n為1。

49. 如請求項44之化合物，其中n為2。

50. 一種式X之化合物、其醫藥上可接受之鹽、非鏡像異構物、鏡像異構物或其混合物：



X

其中

R^2 係選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、二- C_{1-6} 烷基胺基、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳基氧基、 C_{2-9} 雜芳基、 C_{2-9} 雜芳基氧基、 C_{3-5} 雜環烷基氧基、 C_{3-5} 雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{2-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{2-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-5} 雜環烷基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-5} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基氧基及 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷氧基，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷基-羰基、 C_{1-6} 烷基胺基羰基、 C_{6-10} 芳基、 C_{2-9} 雜芳基、 C_{3-5} 雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{2-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-5} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基及 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基係視情況經一或多個選自以下之基團所取代：苯基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{2-5} 雜環烷基、 C_{2-5} 雜芳基、-CN、-SR、-OR、-O(CH₂)_p-OR、R、-C(=O)-R、-CO₂R、-SO₂R、-SO₂NR₂、鹵素、-NO₂、-NR₂、-(CH₂)_pNR₂及-C(=O)-NR₂；

p為1、2、3或4；n為1，2；且

每一R各獨立地為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或經鹵化 C_{1-6} 烷基。

51. 如請求項50之化合物，其中

R^2 係選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷氧基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{2-5} 雜環烷基、 C_{2-5} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基、苯基、苄基、 C_{2-9} 雜芳基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6}

烷基胺基、二- C_{1-6} 烷基胺基及苄氧基，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷氧基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{2-5} 雜環烷基、 C_{2-5} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基、苯基、苄基、 C_{2-9} 雜芳基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、二- C_{1-6} 烷基胺基及苄氧基係視情況經一或多個選自以下之基團所取代：胺基、鹵素、苯基、嗎啉基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{1-6} 烷基、羥基、 C_{1-6} 烷氧基及-CN。

52. 如請求項 50 之化合物，其中

R^2 係選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基胺基、二- C_{1-4} 烷基胺基、 C_{3-6} 環烷基、吡咯啉基、噻吩基、呋喃基、喹啉基、二氫苯并呋喃基、吡咯基、2-側氧基吡咯啉基- C_{1-3} 烷基、苯基、苄基、六氫吡啶基、吡丁啶基及苄氧基，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基胺基、二- C_{1-4} 烷基胺基、 C_{3-6} 環烷基、吡咯啉基、呋喃基、喹啉基、二氫苯并呋喃基、吡咯基、2-側氧基吡咯啉基- C_{1-3} 烷基、苯基、苄基、六氫吡啶基、吡丁啶基及苄氧基係視情況經一或多個選自以下之基團所取代：胺基、鹵素、苯基、嗎啉基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{1-6} 烷基、羥基、 C_{1-6} 烷氧基及-CN。

53. 如請求項 50 之化合物，其中

R^2 係選自甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、4-庚基、2-甲基-1-丙基、苄基、苯基、噻吩基、呋喃基、喹啉基、二氫苯并呋喃基、吡咯基、2-側氧基吡咯啉基-乙基、甲氧基、乙氧基、異丙氧

基、丙氧基、苄氧基、第三丁氧基、異丙烯氧基、異丁氧基、C₃₋₆環烷氧基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、吡咯啉基、六氫吡啶基、吡丁啉基、甲基胺基及乙基胺基，其係視情況經一或多個選自以下之基團所取代：胺基、鹵素、苯基、嗎啉基、CF₃、-C(=O)C₁₋₆烷基、C₃₋₆環烷基、C₁₋₆烷基、羥基、C₁₋₆烷氧基及-CN。

54. 如請求項50之化合物，其中n為1。

55. 如請求項50之化合物，其中n為2。

56. 一種選自以下之化合物

4-[(順(+/-))-2-側氧基八氫-1H-苯并咪唑-1-基]-1,4'-聯六氫吡啶-1'-甲酸乙酯

3-{4-[(順(+/-))-2-側氧基八氫-1H-苯并咪唑-1-基]六氫吡啶-1-基}吡咯啉-1-甲酸乙酯

3-{4-[(反(+/-))-2-側氧基八氫-1H-苯并咪唑-1-基]六氫吡啶-1-基}吡咯啉-1-甲酸乙酯

3-{4-[(反(+/-))-2-側氧基八氫-1H-苯并咪唑-1-基]六氫吡啶-1-基}吡咯啉-1-甲酸苄酯

4-[-[(反(+/-))-2-側氧基八氫-1H-苯并咪唑-1-基]-1,4'-聯六氫吡啶-1'-甲酸苄酯

4-[(3aR,7aR)-2-側氧基八氫-1H-苯并咪唑-1-基]-1,4'-聯六氫吡啶-1'-甲酸乙酯

4-[(3aS,7aS)-2-側氧基八氫-1H-苯并咪唑-1-基]-1,4'-聯六氫吡啶-1'-甲酸乙酯

(反(+/-))-1-{1-[1-(環戊基羰基)吡咯啉-3-基]六氫吡啶-4-

基}八氫-2H-苯并咪唑-2-酮

(反(+/-))-1-{1-[1-(吡咯啉-1-基羰基)吡咯啉-3-基]六氫吡啶-4-基}八氫-2H-苯并咪唑-2-酮

3-{4-[(反(+/-))-2-側氧基八氫-1H-苯并咪唑-1-基]六氫吡啶-1-基}吡咯啉-1-甲酸甲酯

N-乙基-3-[4-[(反(+/-))-(2-側氧基八氫-1H-苯并咪唑-1-基)六氫吡啶-1-基]吡咯啉-1-甲醯胺

(反(+/-))-1-{1-[1-(3-甲基丁醯基)吡咯啉-3-基]六氫吡啶-4-基}八氫-2H-苯并咪唑-2-酮

(反(+/-))-1-[1-(1-丁醯基吡咯啉-3-基)六氫吡啶-4-基]八氫-2H-苯并咪唑-2-酮(非鏡像異構物之混合物)

(3R)-3-[4-[(3aR,7aR)-2-側氧基-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-1-基]-1-六氫吡啶基]吡咯啉-1-甲酸乙酯

(3S)-3-[4-[(3aR,7aR)-2-側氧基-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-1-基]-1-六氫吡啶基]吡咯啉-1-甲酸乙酯

(3R)-[4-[(3aS,7aS)-2-側氧基-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-1-基]-1-六氫吡啶基]吡咯啉-1-甲酸乙酯

(3S)-[4-[(3aS,7aS)-2-側氧基-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-1-基]-1-六氫吡啶基]吡咯啉-1-甲酸乙酯

4-[4-[(3aS,7aS)-2-側氧基-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-1-基]-1-六氫吡啶基]六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯

(3aS,7aS)-1-[1-(4-六氫吡啶基)-4-六氫吡啶基]-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-2-酮

(3aS,7aS)-1-[1-[1-(環丙烷羰基)-4-六氫吡啶基]-4-六氫吡

啉基]-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-2-酮
 (3aS,7aS)-1-[1-[1-(2-甲基苄醯基)-4-六氫吡啉基]-4-六氫
 吡啉基]-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-2-酮
 (3aS,7aS)-1-[1-[1-(環己烷羰基)-4-六氫吡啉基]-4-六氫吡
 啉基]-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-2-酮
 (3aS,7aS)-1-[1-[1-(2-氟苄醯基)-4-六氫吡啉基]-4-六氫吡
 啉基]-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-2-酮
 (3aS,7aS)-1-[1-[1-(4-甲氧基苄醯基)-4-六氫吡啉基]-4-六
 氫吡啉基]-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-2-酮
 (3aS,7aS)-1-[1-[1-(3-甲基呋喃-2-羰基)-4-六氫吡啉基]-4-
 六氫吡啉基]-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-2-酮
 (3aS,7aS)-1-[1-[1-(2,6-二甲基苄醯基)-4-六氫吡啉基]-4-
 六氫吡啉基]-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-2-酮
 (3aS,7aS)-1-[1-(1-丁醯基-4-六氫吡啉基)-4-六氫吡啉基]-
 3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-2-酮
 (3aS,7aS)-1-[1-[1-(2-甲氧基苄醯基)-4-六氫吡啉基]-4-六
 氫吡啉基]-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-2-酮
 (3aS,7aS)-1-[1-[1-(3-甲氧基苄醯基)-4-六氫吡啉基]-4-六
 氫吡啉基]-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-2-酮
 (3aS,7aS)-1-[1-(1-苄醯基-4-六氫吡啉基)-4-六氫吡啉基]-
 3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-2-酮
 2-[4-[4-[(3aS,7aS)-2-側氧基-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并
 咪唑-1-基]-1-六氫吡啉基]六氫吡啉-1-羰基]苄腈
 (3aS,7aS)-1-[1-[1-(2-丙基戊醯基)-4-六氫吡啉基]-4-六氫

吡啶基]-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-2-酮

(3aS,7aS)-1-[1-[1-(2,3-二氫苯并呋喃-7-羰基)-4-六氫吡啶基]-4-六氫吡啶基]-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-2-酮

(3aS,7aS)-1-[1-[1-(喹啉-4-羰基)-4-六氫吡啶基]-4-六氫吡啶基]-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-2-酮

(3aS,7aS)-1-[1-[1-(1-甲基吡咯-2-羰基)-4-六氫吡啶基]-4-六氫吡啶基]-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-2-酮

(3aS,7aS)-1-[1-[1-(1,5-二甲基吡咯-2-羰基)-4-六氫吡啶基]-4-六氫吡啶基]-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-2-酮

(3aS,7aS)-1-[1-[1-(2-環己基苄醯基)-4-六氫吡啶基]-4-六氫吡啶基]-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-2-酮

(3aS,7aS)-1-[1-[1-(2-嗎啉-4-基苄醯基)-4-六氫吡啶基]-4-六氫吡啶基]-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-2-酮

(3aS,7aS)-1-[1-[1-(2-苯基苄醯基)-4-六氫吡啶基]-4-六氫吡啶基]-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-2-酮

(3aS,7aS)-1-[1-[1-[3-(2-側氧基吡咯啉-1-基)丙醯基]-4-六氫吡啶基]-4-六氫吡啶基]-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-2-酮

(3aS,7aS)-1-[1-[1-(2,2-二甲基丙醯基)-4-六氫吡啶基]-4-六氫吡啶基]-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-2-酮

(3aS,7aS)-1-[1-[1-(環戊烷羰基)-4-六氫吡啶基]-4-六氫吡啶基]-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-2-酮

(3aS,7aS)-1-[1-[1-(3-甲氧基噻吩-2-羰基)-4-六氫吡啶基]-4-六氫吡啶基]-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-2-酮

(3aS,7aS)-1-[1-[1-(噻吩-2-羰基)-4-六氫吡啶基]-4-六氫吡啶基]-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-2-酮

(3aS,7aS)-1-[1-[1-(3-甲基噻吩-2-羰基)-4-六氫吡啶基]-4-六氫吡啶基]-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-2-酮

(3aS,7aS)-1-[1-[1-(2-氯苄醯基)-4-六氫吡啶基]-4-六氫吡啶基]-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-2-酮

(3aS,7aS)-1-[1-[1-(環丁烷羰基)-4-六氫吡啶基]-4-六氫吡啶基]-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-2-酮

4-[(3aR,7aR)-2-側氧基八氫-1H-苯并咪唑-1-基]-1,4'-聯六氫吡啶-1'-甲酸異丙酯

(3aR,7aR)-1-[1'-(環丙基羰基)-1,4'-聯六氫吡啶-4-基]八氫-2H-苯并咪唑-2-酮

(3aR,7aR)-1-[1'-(丙基羰基)-1,4'-聯六氫吡啶-4-基]八氫-2H-苯并咪唑-2-酮

(3aR,7aR)-1-[1'-(環戊基羰基)-1,4'-聯六氫吡啶-4-基]八氫-2H-苯并咪唑-2-酮

(3aR,7aR)-1-{1'-[3-(2-側氧基吡咯啶-1-基)丙醯基]-1,4'-聯六氫吡啶-4-基}八氫-2H-苯并咪唑-2-酮

(3aR,7aR)-1-[1-(1-苄醯基-4-六氫吡啶基)-4-六氫吡啶基]-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-2-酮

(3aR,7aR)-1-[1-[1-(2-甲基苄醯基)-4-六氫吡啶基]-4-六氫吡啶基]-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-2-酮

(3aR,7aR)-1-[1-[1-(3-甲氧基噻吩-2-羰基)-4-六氫吡啶基]-4-六氫吡啶基]-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-2-酮

(3aR,7aR)-1-[1-[1-(2-甲氧基苄基)-4-六氫吡啶基]-4-六
氫吡啶基]-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-2-酮

(3aR,7aR)-1-[1-[1-(2,6-二甲基苄基)-4-六氫吡啶基]-4-
六氫吡啶基]-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-2-酮

(反(+/-))-1-[1-[1-(噻吩-2-羰基)-4-六氫吡啶基]-4-六氫吡
啶基]-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-2-酮

(反(+/-))-1-[1-[1-(2-苯基乙基)-4-六氫吡啶基]-4-六氫
吡啶基]-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-苯并咪唑-2-酮

4-[(3aR,7aS)-2-側氧基八氫-1H-苯并咪唑-1-基]-1,4'-聯六
氫吡啶-1'-甲酸乙酯

4-[(3aS,7aR)-2-側氧基八氫-1H-苯并咪唑-1-基]-1,4'-聯六
氫吡啶-1'-甲酸乙酯

4-[(3aR,7aS)-2-側氧基八氫-1H-苯并咪唑-1-基]-1,4'-聯六
氫吡啶-1'-甲酸異丙酯

4-[(3aS,7aR)-2-側氧基八氫-1H-苯并咪唑-1-基]-1,4'-聯六
氫吡啶-1'-甲酸異丙酯

順(+/-)-1-(1'-苄基-1,4'-聯六氫吡啶-4-基)八氫-2H-苯
并咪唑-2-酮

順(+/-)-1-[1'-(環戊基羰基)-1,4'-聯六氫吡啶-4-基]八氫-
2H-苯并咪唑-2-酮

順(+/-)-1-[1'-(3-噻吩基羰基)-1,4'-聯六氫吡啶-4-基]八
氫-2H-苯并咪唑-2-酮

順(+/-)-1-[1'-(2-噻吩基羰基)-1,4'-聯六氫吡啶-4-基]八
氫-2H-苯并咪唑-2-酮

順(+/-)-1-(1'-丁醯基-1,4'-聯六氫吡啶-4-基)八氫-2H-苯并咪唑-2-酮

(3aS,7aS)-1-甲基-3-[1-[1-[3-(2-側氧基吡咯啶-1-基)丙醯基]-4-六氫吡啶基]-4-六氫吡啶基]-3a,4,5,6,7,7a-六氫苯并咪唑-2-酮

(3aS,7aS)-3-[1-[1-(環丙烷羰基)-4-六氫吡啶基]-4-六氫吡啶基]-1-甲基-3a,4,5,6,7,7a-六氫苯并咪唑-2-酮

(3aS,7aS)-1-甲基-3-[1-[1-(2-甲基苄醯基)-4-六氫吡啶基]-4-六氫吡啶基]-3a,4,5,6,7,7a-六氫苯并咪唑-2-酮

(3aS,7aS)-1-[1-[1-(3-甲氧基噻吩-2-羰基)-4-六氫吡啶基]-4-六氫吡啶基]-3-甲基-3a,4,5,6,7,7a-六氫苯并咪唑-2-酮

4-[4-[(3aS,7aS)-2-側氧基-3-丙-2-烯基-3a,4,5,6,7,7a-六氫苯并咪唑-1-基]-1-六氫吡啶基]六氫吡啶-1-甲酸乙酯

4-[(3aS,7aS)-3-異丙基-2-側氧基八氫-1H-苯并咪唑-1-基]-1,4'-聯六氫吡啶-1'-甲酸乙酯

(3aS,7aS)-1-(1'-(1-甲基環丙烷羰基)-1,4'-聯六氫吡啶-4-基)六氫-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

(3aS,7aS)-1-(1'-(2,2-二氟環丙烷羰基)-1,4'-聯六氫吡啶-4-基)六氫-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

(3aS,7aS)-1-(1'-(2-甲基環丙烷羰基)-1,4'-聯六氫吡啶-4-基)六氫-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

(3aS,7aS)-1-(1'-(1-(三氟甲基)環丙烷羰基)-1,4'-聯六氫吡啶-4-基)六氫-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮

(3aS,7aS)-1-[1'-(3-甲基丁醯基)-1,4'-聯六氫吡啶-4-基]八
氫-2H-苯并咪唑-2-酮

(3aS,7aS)-1-[1'-(1-乙醯基-D-脯胺醯基)-1,4'-聯六氫吡啶-
4-基]八氫-2H-苯并咪唑-2-酮

(3aS,7aS)-1-(1'-異丁醯基-1,4'-聯六氫吡啶-4-基)八氫-
2H-苯并咪唑-2-酮

4-((3aS,7aS)-2-側氧基八氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-1,4'-
聯六氫吡啶-1'-甲酸異丙酯

4-((3aS,7aS)-2-側氧基八氫-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-1,4'-
聯六氫吡啶-1'-甲酸丙-1-烯-2-基酯

4-[(3aS,7aS)-2-側氧基八氫-1H-苯并咪唑-1-基]-1,4'-聯六
氫吡啶-1'-甲酸2-氟乙酯

4-[(3aS,7aS)-2-側氧基八氫-1H-苯并咪唑-1-基]-1,4'-聯六
氫吡啶-1'-甲酸異丁酯

4-[(3aS,7aS)-2-側氧基八氫-1H-苯并咪唑-1-基]-1,4'-聯六
氫吡啶-1'-甲酸甲酯

4-[4-[(3aR,7aS)-2-側氧基-3a,4,5,6,7,7a-六氫-3H-吲哚-1-
基]-1-六氫吡啶基]六氫吡啶-1-甲酸乙酯

4-[(3aR,7aS)-2-側氧基八氫-1H-吲哚-1-基]-1,4'-聯六氫吡
啶-1'-甲酸異丙酯

(3aR,7aS)-1-[1'-(2-甲基苄醯基)-1,4'-聯六氫吡啶-4-基]八
氫-2H-吲哚-2-酮

(3S)-3-{4-[(3aR,7aS)-2-側氧基八氫-1H-吲哚-1-基]六氫
吡啶-1-基}吡咯啉-1-甲酸乙酯

(3R)-3-{4-[(3aR,7aS)-2-側氧基八氫-1H-吡啶-1-基]六氫吡啶-1-基}吡咯啉-1-甲酸乙酯；

及其醫藥上可接受之鹽。

57. 如請求項1至56中任一項之化合物，其係作為藥劑。

58. 一種如請求項1至56中任一項之化合物的用途，其係用於製造供治療疼痛使用之藥劑。

59. 一種如請求項1至56中任一項之化合物的用途，其係用於製造供治療阿茲海默氏症使用之藥劑。

60. 一種如請求項1至56中任一項之化合物的用途，其係用於製造供治療精神分裂症使用之藥劑。

61. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至56中任一項之化合物及醫藥上可接受之載劑。

62. 一種治療溫血動物之疼痛的方法，其包含在需要該種治療之動物身上投予治療有效量之如請求項1至56中任一項的化合物之步驟。

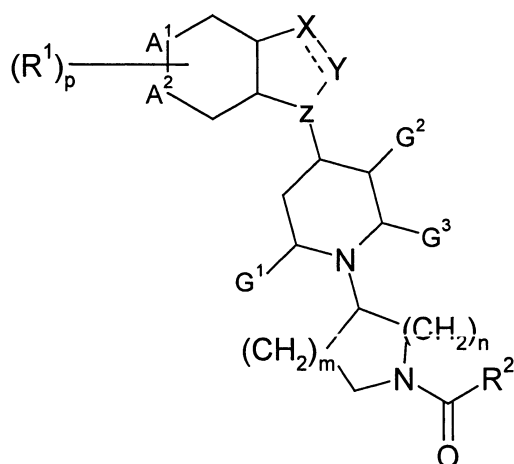
63. 一種治療溫血動物之阿茲海默氏症的方法，其包含在需要該種治療之動物身上投予治療有效量之如請求項1至56中任一項的化合物之步驟。

64. 一種治療溫血動物之精神分裂症的方法，其包含在需要該種治療之動物身上投予治療有效量之如請求項1至56中任一項的化合物之步驟。

65. 一種治療溫血動物之焦慮症的方法，其包含在需要該種治療之動物身上投予治療有效量之如請求項1至56中任一項的化合物之步驟。

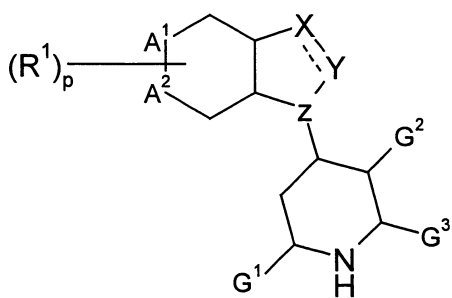
66. 一種治療溫血動物之憂鬱症的方法，其包含在需要該種治療之動物身上投予治療有效量之如請求項1至56中任一項的化合物之步驟。

67. 一種製備式I之化合物的方法，其包含：

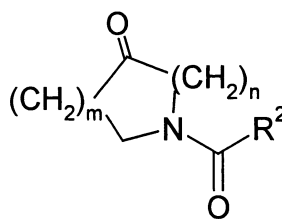


I

使式III之化合物與式IV之化合物反應，



III



IV

其中

A^1 及 A^2 係獨立選自 $-CH_2-$ 、 $-CH(R)-$ 、 $-N(R)-$ 及 $-O-$ ；

G^1 、 G^2 及 G^3 係獨立選自氫、鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羥基- C_{1-6} 烷基、 $-CH_2-OR$ 、經鹵化 C_{1-6} 烷基、 $-CONR^2$ ；或 G^1 、 G^2 及 G^3 中任兩者鍵合形成 C_{1-4} 伸烷基橋且 G^1 、 G^2 及 G^3 中之另一者係獨立選自氫、鹵素、 C_{1-6} 烷

基、 C_{1-6} 烷氧基、羥基- C_{1-6} 烷基、 $-CH_2-OR$ 、經鹵化 C_{1-6} 烷基、 $-C(=O)NR_2$ ；

R^1 係獨立選自氫、鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 $-CN$ 、 $-C(=O)-OR$ 、 $-C(=O)-NR_2$ 、羥基及 C_{1-6} 烷氧基；

R^2 係選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、二- C_{1-6} 烷基胺基、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳基氧基、 C_{2-9} 雜芳基、 C_{2-9} 雜芳基氧基、 C_{3-5} 雜環烷基氧基、 C_{3-5} 雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{2-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{2-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-5} 雜環烷基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-5} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基氧基及 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷氧基，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷基-羰基、 C_{1-6} 烷基胺基羰基、 C_{6-10} 芳基、 C_{2-9} 雜芳基、 C_{3-5} 雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{2-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-5} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基及 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基係視情況經一或多個選自以下之基團所取代：苯基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{2-5} 雜環烷基、 C_{2-5} 雜芳基、 $-CN$ 、 $-SR$ 、 $-OR$ 、 $-O(CH_2)_p-OR$ 、 R 、 $-C(=O)-R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SO_2NR_2$ 、鹵素、 $-NO_2$ 、 $-NR_2$ 、 $-(CH_2)_pNR_2$ 及 $-C(=O)-NR_2$ ；

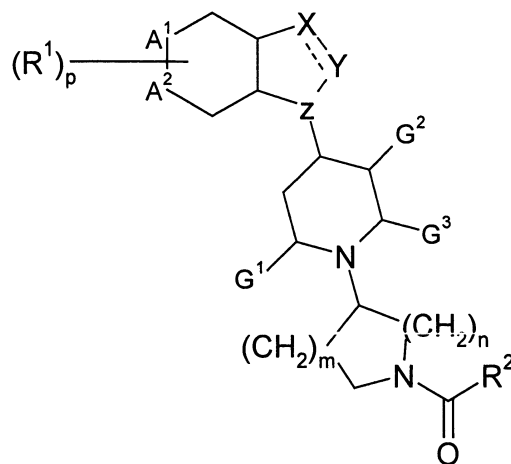
p 為1、2、3或4； m 為0、1或2； n 為1，2；

X 、 Y 及 Z 係獨立選自 $C(=O)$ 、 NH 、 $N-R$ 、 N 、 C 、 CH_2 及 CH ，其中 X 、 Y 及 Z 中至少一者係選自 NH 、 $N-R$ 及 N ；其中 X 、 Y 及 Z 中至多一者為 $C(=O)$ ；且其中 Z 不為

$C(=O)$ ；且

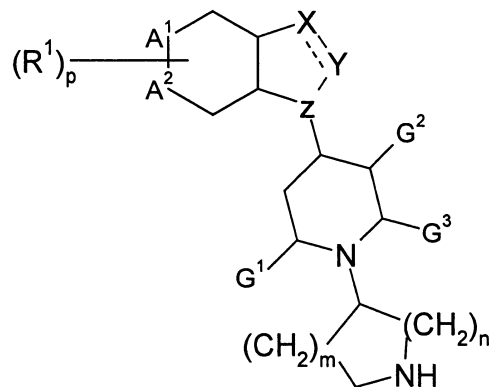
每一 R 各獨立地為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或經鹵化 C_{1-6} 烷基。

68. 一種製備式 I 之化合物的方法，其包含：



I

使式 V 之化合物與 $Q-C(=O)-R^2$ 之化合物反應，



V

其中

A^1 及 A^2 係獨立選自 $-CH_2-$ 、 $-CH(R)-$ 、 $-N(R)-$ 及 $-O-$ ；

G^1 、 G^2 及 G^3 係獨立選自氫、鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羥基- C_{1-6} 烷基、 $-CH_2-OR$ 、經鹵化 C_{1-6} 烷基、

-CONR²；或G¹、G²及G³中任兩者鍵合形成C₁₋₄伸烷基橋且G¹、G²及G³中之另一者係獨立選自氫、鹵素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、羥基-C₁₋₆烷基、-CH₂-OR、經鹵化C₁₋₆烷基、-C(=O)NR₂；

R¹係獨立選自氫、鹵素、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、-CN、-C(=O)-OR、-C(=O)-NR₂、羥基及C₁₋₆烷氧基；

R²係選自氫、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基胺基、二-C₁₋₆烷基胺基、C₆₋₁₀芳基、C₆₋₁₀芳基氧基、C₂₋₉雜芳基、C₂₋₉雜芳基氧基、C₃₋₅雜環烷基氧基、C₃₋₅雜環烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₃烷氧基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₃烷基、C₂₋₉雜芳基-C₁₋₃烷氧基、C₂₋₉雜芳基-C₁₋₃烷基、C₃₋₅雜環烷基-C₁₋₃烷氧基、C₃₋₅雜環烷基-C₁₋₃烷基、C₃₋₆環烷基、C₃₋₆環烷基氧基及C₃₋₆環烷基-C₁₋₃烷基、C₃₋₆環烷基-C₁₋₃烷氧基，其中該C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₁₋₆烷基-羰基、C₁₋₆烷基胺基羰基、C₆₋₁₀芳基、C₂₋₉雜芳基、C₃₋₅雜環烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₃烷基、C₂₋₉雜芳基-C₁₋₃烷基、C₃₋₅雜環烷基-C₁₋₃烷基、C₃₋₆環烷基及C₃₋₆環烷基-C₁₋₃烷基係視情況經一或多個選自以下之基團所取代：-CN、-SR、-OR、-O(CH₂)_p-OR、R、-C(=O)-R、-CO₂R、-SO₂R、-SO₂NR₂、鹵素、-NO₂、-NR₂、-(CH₂)_pNR₂及-C(=O)-NR₂；

p為1、2、3或4；m為0、1或2；n=1，2；

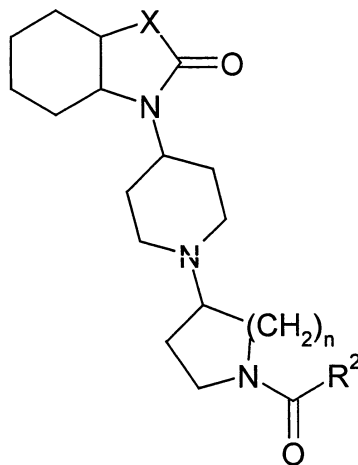
X、Y及Z係獨立選自C(=O)、NH、N-R、N、C、CH₂及CH，其中X、Y及Z中至少一者係選自NH、N-R及N；

其中X、Y及Z中至多一者為C(=O)；且其中Z不為C(=O)；

Q為鹵素、OH；且

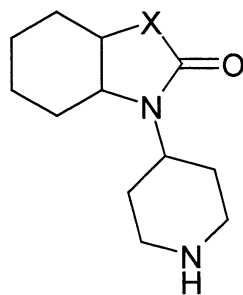
每一R各獨立地為氫、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基或經鹵化C₁₋₆烷基。

69. 一種製備式IA之化合物的方法，其包含：

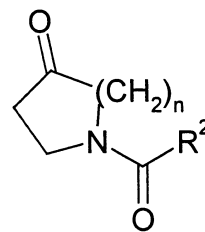


IA

使式IIIA之化合物與式IV之化合物反應，



IIIA



IV

其中

R²係選自氫、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基胺基、二-C₁₋₆烷基胺基、C₆₋₁₀芳基、C₆₋₁₀芳基氧基、C₂₋₉雜芳基、C₂₋₉雜芳基氧基、C₃₋₅雜環烷基氧基、

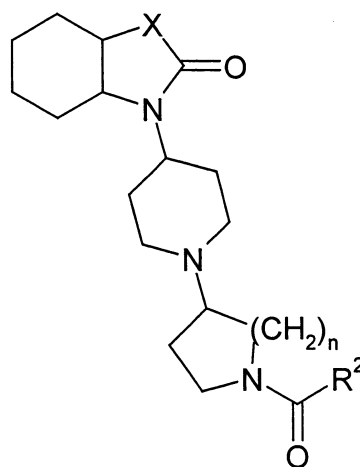
C_{3-5} 雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{2-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{2-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-5} 雜環烷基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-5} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基氧基及 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷氧基，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷基-羰基、 C_{1-6} 烷基胺基羰基、 C_{6-10} 芳基、 C_{2-9} 雜芳基、 C_{3-5} 雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{2-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-5} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基及 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基係視情況經一或多個選自以下之基團所取代：苯基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{2-5} 雜環烷基、 C_{2-5} 雜芳基、-CN、-SR、-OR、-O(CH₂)_p-OR、R、-C(=O)-R、-CO₂R、-SO₂R、-SO₂NR₂、鹵素、-NO₂、-NR₂、-(CH₂)_pNR₂ 及 -C(=O)-NR₂；

p 為 1、2、3 或 4；n 為 1，2；

X 係獨立選自 NH、N-R、CH₂CHR 及 CRR'；且

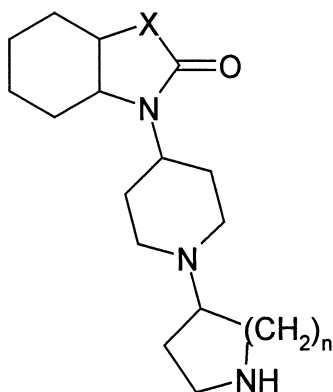
每一 R、R' 係獨立地為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或經鹵化 C_{1-6} 烷基。

70. 一種製備式 IA 之化合物的方法，其包含：



IA

使式 V 之化合物與 $Q-C(=O)-R^2$ 之化合物反應，



VA

其中

R^2 係選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基胺基、二- C_{1-6} 烷基胺基、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳基氧基、 C_{2-9} 雜芳基、 C_{2-9} 雜芳基氧基、 C_{3-5} 雜環烷基氧基、 C_{3-5} 雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{2-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{2-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-5} 雜環烷基- C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-5} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基氧基及 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷氧基，其中該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷基-羰基、 C_{1-6} 烷基胺基羰基、 C_{6-10} 芳基、 C_{2-9} 雜芳基、 C_{3-5} 雜環烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{2-9} 雜芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-5} 雜環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 環烷基及 C_{3-6} 環烷基- C_{1-3} 烷基係視情況經一或多個選自以下之基團所取代：苯基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{2-5} 雜環烷基、 C_{2-5} 雜芳基、-CN、-SR、-OR、-O(CH₂)_p-OR、R、-C(=O)-R、-CO₂R、-SO₂R、-SO₂NR₂、鹵素、-NO₂、-NR₂、-(CH₂)_pNR₂ 及 -C(=O)-

NR_2 ;

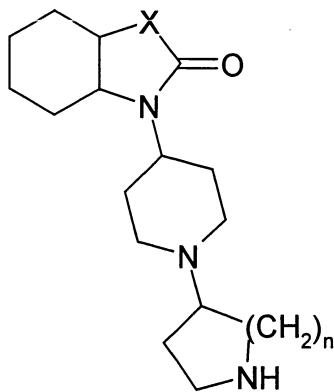
p 為 1、2、3 或 4 ; n 為 1, 2 ;

X 係獨立選自 NH 、 N-R 、 CH_2CHR 及 CRR' ; 且

每一 R 、 R' 係獨立地為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或經鹵化 C_{1-6} 烷基且

Q 為鹵素或 OH 。

71. 一種式 VA 之化合物、其醫藥上可接受之鹽、非鏡像異構物、鏡像異構物或其混合物：



VA

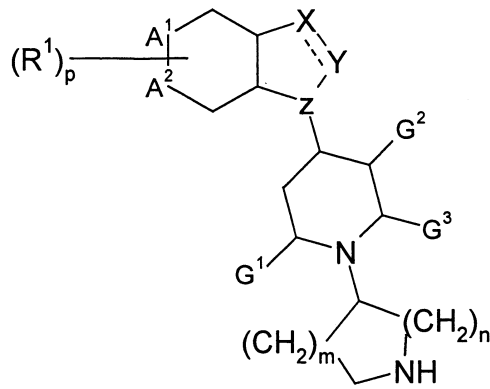
其中

n 為 1, 2 ;

X 係獨立選自 NH 、 N-R 、 CH_2CHR 及 CRR' ; 且

每一 R 、 R' 係獨立地為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或經鹵化 C_{1-6} 烷基。

72. 一種式 V 之化合物、其醫藥上可接受之鹽、非鏡像異構物、鏡像異構物或其混合物：

V

其中

A^1 及 A^2 係獨立選自 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{R})-$ 、 $-\text{N}(\text{R})-$ 及 $-\text{O}-$ ；

G^1 、 G^2 及 G^3 係獨立選自氫、鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羥基- C_{1-6} 烷基、 $-\text{CH}_2-\text{OR}$ 、經鹵化 C_{1-6} 烷基、 $-\text{CONR}^2$ ；或 G^1 、 G^2 及 G^3 中任兩者鍵合形成 C_{1-4} 伸烷基橋且 G^1 、 G^2 及 G^3 中之另一者係獨立選自氫、鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羥基- C_{1-6} 烷基、 $-\text{CH}_2-\text{OR}$ 、經鹵化 C_{1-6} 烷基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_2$ ；

R^1 係獨立選自氫、鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}_2$ 、羥基及 C_{1-6} 烷氧基；

p 為1、2、3或4； m 為0、1或2； n 為1，2；

X 、 Y 及 Z 係獨立選自 $\text{C}(=\text{O})$ 、 NH 、 N-R 、 N 、 C 、 CH_2 及 CH ，其中 X 、 Y 及 Z 中至少一者係選自 NH 、 N-R 及 N ；其中 X 、 Y 及 Z 中至多一者為 $\text{C}(=\text{O})$ ；且其中 Z 不為 $\text{C}(=\text{O})$ ；且

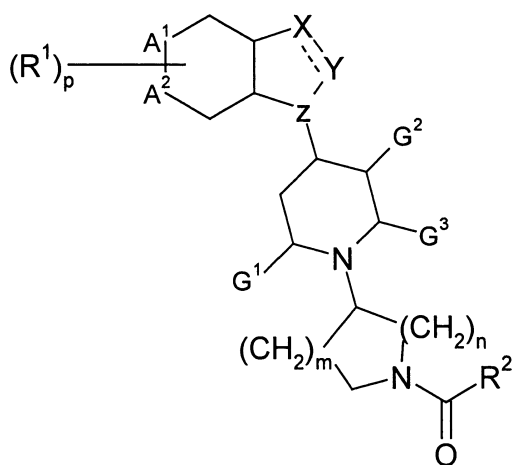
每一 R 各獨立地為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或經鹵化 C_{1-6} 烷基。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

I